

TARTU ÜLIKOOL  
LOODUS- JA TEHNOLOOGIATEADUSKOND

Keemia Instituut

Siim Laanesoo

LINALOOLI (3*R*)-(-)-ENANTIOMEERI INVERSIOON (3*S*)-(+)-ENANTIOMEERIKS

Bakalaureusetöö (12 EAP)

Juhendajad: Ilme Liblikas, Ph.D

Dots. Uno Mäeorg

TARTU 2015

# SISUKORD

SISUKORD .....	2
1 TÖÖS KASUTATAVAD LÜHENDID .....	4
2 SISSEJUHATUS .....	6
3 KIRJANDUSE ÜLEVAADE .....	8
3.1 Stereokeemia .....	8
3.2 Linalooli hüdroksüülrühma muutmine „heaks lahkuvaks rühmaks“ .....	9
3.3.1 Linalooli reaktsioon difenüülfosfinüükloriidiga DMAP-i katalüüsil .....	9
3.3.2 Linalooli reaktsioon difenüülfosfinüükloriidiga kasutades <i>n</i> -BuLi-d .....	10
3.3 S <sub>N</sub> 2 reaktsioon .....	11
3.2.1 Nukleofiili valik S <sub>N</sub> 2 reaktsioonil .....	12
3.2.2 Mitsunobu reaktsioon .....	15
3.4 TMR spektroskoopia.....	16
3.5 Gaasikromatograafia .....	17
3.6 Estrite hüdroolüüs .....	17
3.7 Enantiomeeride eraldamine kristalliseeruvate komplekside abil .....	18
4 EKSPERIMENTAALNE OSA.....	20
4.1 Aparatuur ja töövahendid .....	20
4.2 Töös kasutatud reagentide ja lahustite füüsikalised omadused .....	21
4.3 Linalooli hüdroksüülrühma muutmine „heaks lahkuvaks rühmaks“ .....	22
4.3.1 Linalooli reaktsioon difenüülfosfinüükloriidiga kasutades DMAP-i .....	22
4.3.2 Linalooli reaktsioon difenüülfosfinüükloriidiga kasutades <i>n</i> -BuLi-d .....	22
4.4 Linalooldifenüülfosfini esterdamine karboksüülhappega .....	23
4.5 Linalooli aromaatses estri hüdroolüüs aluselises keskkonnas .....	25
5 TULEMUSED JA ARUTELU .....	26
5.1 Reaktsioonide tulemused .....	26

5.2 Linalooli reaktsioon ClPh <sub>2</sub> -ga.....	27
5.3 LDFF reaktsioon karboksüülhapetega .....	27
5.3.1 Tulemused erinevate <i>p</i> -bensokinoonidega .....	27
5.3.2 S <sub>N</sub> 2 reaktsioon eri karboksüülhapetega .....	28
5.3.3 Solventide varieerimine S <sub>N</sub> 2 reaktsioonis .....	28
5.4 Estrite hüdroolüüs .....	29
5.5 Linalooli gaasikromatograafiline analüüs kiraalsel kolonnil .....	29
6 KOKKUVÕTE .....	30
7 SUMMARY .....	31
8 TÄNUSÕNAD .....	32
9 KASUTATUD KIRJANDUSE LOETELU .....	33
10 LISAD .....	35

# 1 TÖÖS KASUTATAVAD LÜHENDID

ClPPh<sub>2</sub> - difenüülfosfinüülkloriid

DCM – diklorometaan

DEAD - dietüül asodikarboksülaad

DMAP – dimetüülaminopüridiin

DMSO - dimetüülsulfoksiid

EtOAc - etüülatsetaat

EtOH – etüülalkohol, etanool

Et<sub>2</sub>O – dietüüleeter

FID – *flame ionization detector*, leekionisatsioonidetektor

GC – *gas chromatography*, gaaskromatograafia

HCl – vesinikkloriidhape

HRMS – *high resolution mass spectroscopy*, kõrge resolutsiooni mass-spektroskoopia

LDFF- linalooldifenüülfosfinit

MeOH – metanool

NaOH – naatriumhüdroksiid

*n*-BuLi – *n*-butüüllitium

rf – *retention factor*, retentsioonifaktor

rt – *room temperature*, toatemperatuur

TADDOL -  $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ -tetraaryl-1,3-dioxolane-4,5- dimethanols-  $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ -tetraarüül-1,3-dioksalaan-4,5-dimetanooli (derivaadid)

TEA – trietüülamiin

THF – tetrahüdrofuraan

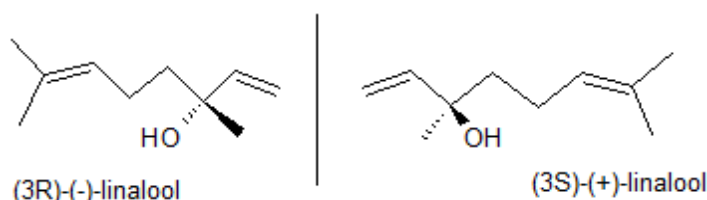
TLC – *thin layer chromatography*, õhukese kihi kromatograafia

TMR spektroskoopia – tuumamagnetresonantsspektroskoopia

TMS – tetrametüülsilaan

## 2 SISSEJUHATUS

Linalool on kiraalne alkohol (Joonis 1), mis kuulub terpenoidide hulka. Terpenoidid on ühendid, mis sisaldavad endas isopreeni molekuli fragmente ja mida saadakse enamasti loodusest ning on kasutusel lõhna- ja maitseainetena [1]. Linaloolil on teada tähtsaid bioloogilisi toimeid: antimikroobne toime, põletikuvastane toime, anti-oksüdant. Lisaks on linaloolil looduses tähtis koht keerukas tolmeldamise bioloogias, et kindlustada paljude taimeliikide paljunemine ja säilimine [3].



**Joonis 1.** Linalooli enantiomeerid

Viimasel poolel sajandil on suurenenud nõudlus terpenoidide järele. Probleemiks seejuures on see, et neid saab enamasti eraldada taimedest, aga selleks on vaja väga suuri taimse materjali koguseid ning lahusteid. Taimedest eraldatud toorproduktist soovitud ainete eraldamine on sageli keeruline ja kulukas protsess ning võib olla seetõttu väga ebamajanduslik. (S)-(+)-linalooli looduslikuks allikaks on koriander (*Coriandrum sativum* L.), millest toodetakse aromaatsset õli (S)-(+)-linalooli sisaldusega ca 85 %. Alternatiivseks võimaluseks on terpenoide sünteesida, küll aga võivad muutuda probleemseks labiilsed kaksiksidemed ja keerulised struktuurid.

Puhaste linalooli enantiomeeride järele on suurenenud nõudlus keemilise ökoloogia valdkonnas tegelevate teadlaste hulgas, kes uurivad taim-putukas suhteid keemilisel tasandil. Huvitatud ollakse nendest puhastest enantiomeeridest just putukate poolt teostatava taimede tolmeldamise protsessi uurimisel. Paljudel taimedel on putuktolmeldamine ainus võimalus õite viljastamiseks ning osadel suurendab parem tolmeldamine seemnete ja viljade saaki. See on oluline nii põllumajanduses saagikuse tõstmisel kui ka taimede levikul ja liikide säilimisel.

Tähtsaimateks tolmeldajateks on mesilased ja kimalased, kes orienteeruvad õitele sealt lenduvate lõhnakomponentide abil. Linalool on õielõhnade põhikomponent ning on võimalik, et tolmeldajad kasutavad teda õitele orienteerumisel. Linalooli kahel enantiomeeril võib olla

erinev mõju putuka käitumisele ning erinevat liiki taimed võivad toota puhtalt ühte enantiomeeri või ka erinevates proportsioonides segusid.

Uurides konkreetse putukaliigi käitumist õielõhnade toimel, ei ole täpselt teada nende reaktsioon erinevatele enantiomeeridele: kas üks nendest on atraktant, kas teine on seejuures repellent või ei mõjuta ta üldse käitumist või kas on olemas kindlaid enantiomeeride suhteid, mille korral atraktiivsus on maksimaalne.

Kõige selle teadasaamiseks on vaja leida meetodeid, mis võimaldaksid saada võimalikult puhtaid linalooli enantiomeere. Praegusel ajal on kaubanduslikest allikatest väga vabalt saadaval linalooli ratsemaat ning hinnalt kallim (*R*)-(-) linalool. Siiski pole saadaval (*S*)-(+)-linalooli, mis oleks vajalik põhjalikumate uurimuste jaoks.

Antud töö eesmärgiks on sünteetiliste meetoditega,  $S_N2$  reaktsiooniga, pöörata ümber (*R*)-(-)-linalooli kiraalne tsenter sünteesimaks (*S*)-(+)-linalooli võimalikult suure inversiooni osakaaluga. Sealhulgas tuuakse välja ülevaade erinevatest võimalustest linalooli kiraalsuse muutmiseks.

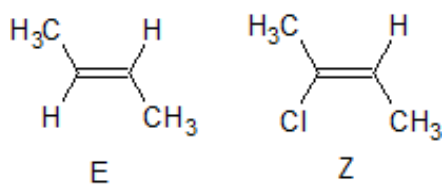
## 3 KIRJANDUSE ÜLEVAADE

### 3.1 Stereookeemia

Stereookeemia uurib molekulide ruumilist ehitust ja selle mõju aine füüsikalistele ja keemilistele omadustele. Stereoisomeerid on ained, millel ühtib molekulvalem, kuid erinevad funktsionaalrühmade või aatomite paigutus ruumis. Stereookeemilised isomeerid jagunevad geomeetrilisteks ja optilisteks isomeerideks.

*Geomeetrilised isomeerid* tekivad juhul, kui aatomite või funktsionaalrühmade pöörlumine ümber sideme on takistatud. Tüüpiliselt on sideme ümber pöörlumine takistatud kaksiksidemetega ja tsüklilistel ühenditel. Funktsionaalrühmi, mis põhjustavad isomerisatsiooni iseloomustatakse (nn Cahn-Ingold-Prelog süsteem) nende vanuse ehk prioriteetsuse järgi [2]. Vanus sõltub funktsionaalrühmas olevate aatomite aatomnumbrist. Näiteks alifaatsete süsinikahelate korral on prioriteetsemad pikemad ahelad, kui aga ahelas on üks raskem tuum kui süsinik (näiteks hapnik, lämmastik) on automaatselt tegemist prioriteetsema funktsionaalrühmaga, sõltumata teise alifaatse süsinikahela pikkusest.

Geomeetrilisi isomeere iseloomustatakse E/Z isomeeridena (**Tõrge! Ei leia viiteallikat.**). E-isomeeri puhul on vesiniku aatomid ja metüülrühmad *trans*-asendis. Z-isomeeris sisaldub kloori aatom, mis on prioriteetsem kui metüülrühm, mistõttu on tegemist *cis*-isomeeriga.

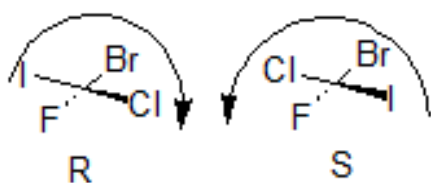


**Joonis 2.** E/Z isomeerid

*Optilised isomeerid* tekivad juhul, kui molekulis on kiraalne ehk asümmeetriline tsenter, kusjuures kõik asendajad peavad kiraalse tsentri küljes üksteisest erinema. Enamasti on tegu kiraalse süsinikuga, mis on tetraedriline, kuid kiraalseks tsentriks võib olla ka mõni muu aatom, mis on  $sp^3$ -hübridisatsioonis (näiteks räni, fosfor, väävel). Kiraalseid tsentreid märgistatakse R/S isomeeridena (Joonis 3).

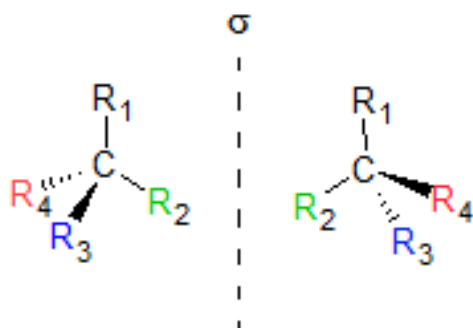


### Vanuse vähenemise suund



**Joonis 3.** R/S isomeerid

Enantiomeerid on stereoisomeerid, mida ei ole võimalik sobitada iseenda peegelpildiga (Joonis 4). Sellistel ainetel on identsed keemilised ja füüsikalised omadused. Ainsa erinevusena pööravad enantiomeerid polariseeritud valguse tasapinda eri suundades [4].



**Joonis 4.** Pildil on näha peegeldustasapind, millelt peegeldatakse sama molekuli erinevaid enantiomeere.

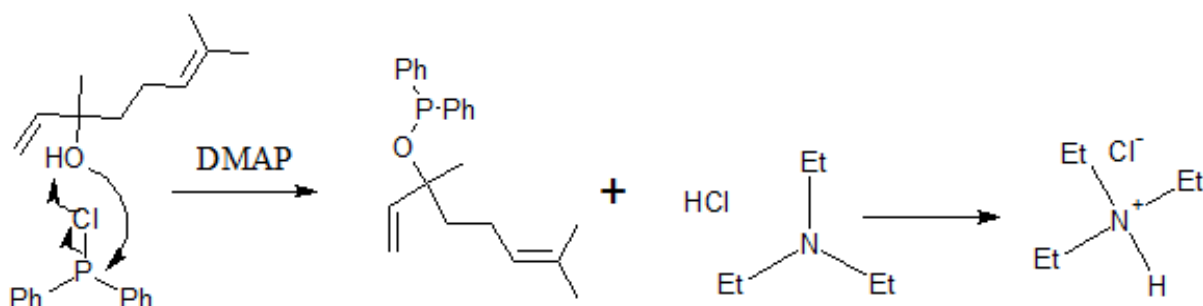
### 3.2 Linalooli hüdroksüülrühma muutmine „heaks lahkuvaks rühmaks“

Kuna töö eesmärgiks on viia läbi erinevaid  $S_N2$  reaktsioone, on hüdroksüülrühmast vaja teha „hea lahkuv rühm“. Seda põhjusel, et hüdroksüülrühm iseenesest ei ole  $S_N2$  reaktsioonides kunagi lahkuv rühm. Lahkuvaks rühmaks võib hüdroksüülrühm muutuda näiteks happelise katalüüsi abil protoneerudes, kuid sellisel juhul on eelistatud reaktsioonimehhanism  $S_N1$ , mille käigus tekib ratsemaat.

#### 3.3.1 Linalooli reaktsioon difenüülfosfinüülkloriidiga DMAP-i katalüüsil

Antud reaktsioonis kasutatakse linalooliga reageerimiseks difenüülfosfinüülkloriidi ( $\text{ClPPh}_2$ ), katalüsaatorina dimetüülaminopüridiini (DMAP), happelise jäägi eemaldamiseks trietüülamiini (TEA) ja solvendina tetrahüdrofuraani (THF) [5].

Linalooli reaktsioonil ClPPh<sub>2</sub>-ga toimub esmalt toimub atakk fosforile, mille käigus moodustub hapnik-fosfor side. Samal ajal eraldub kahest molekulist vesinikkloriidhape, mis koheselt neutraliseerub reageerides TEA-ga, moodustades seejuures soola (trietüülammooniumkloriid). (Joonis 5).



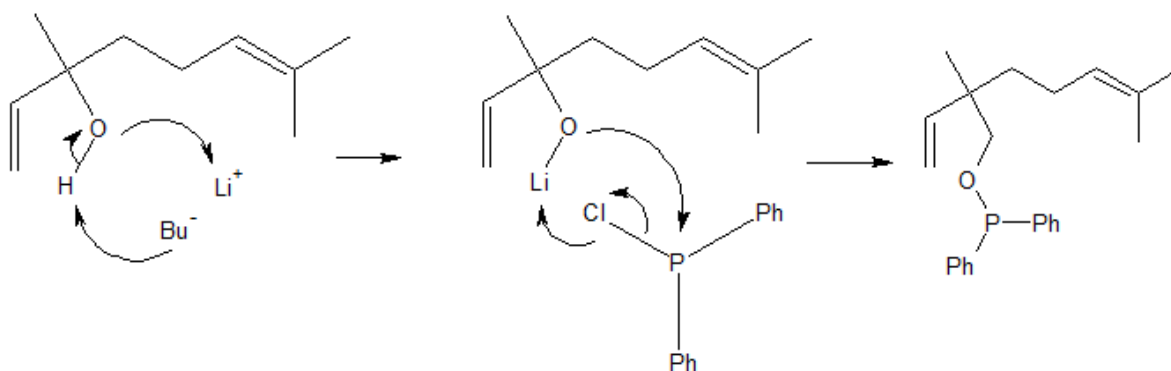
**Joonis 5.** Linalooli reaktsioon ClPPh<sub>2</sub>-ga DMAP-i katalüüsil.

Reaktsioon toimub suhteliselt pehmetes tingimustes ning reaktsiooni saagis varieerub 95 % kuni kvantitatiivseni [**Tõrge! Järjehoidjat pole määratletud.**]. Reaktsioonil tekkiv trietüülammooniumkloriidi sade ei põhjusta häireid edasises reaktsioonis ning võib seetõttu jääda välja filtreerimata.

### 3.3.2 Linalooli reaktsioon difenüülfosfinüükloriidiga kasutades *n*-BuLi-d

Butüüllitium on tugev alus erineva struktuuriga funktsionaalrühmade deprotoneerimiseks. Butüüllitiumil on erinevaid vorme – sirge ahelaga butüüllitium (lühend *n*-BuLi) ja hargnenud ahelatega butüüllitiumid (*t*-BuLi ja *s*-BuLi). *t*-BuLi on võrreldes *n*-BuLi-ga tunduvalt reaktiivsem ning kasutatakse siis kui on vaja ainult aluselist toimet. *t*-BuLi-l ei ole steerilise takistuse tõttu nukleofiilseid omadusi. Olukorras, kui ei ole määrava tähtsusega, kas tugeval alusel on ka nukleofiilsed omadused, on heaks reagentiks *n*-BuLi.

Antud töös kasutatakse *n*-BuLi-d linalooli metalleerimisel. Selle toimet saab metalleeritud linalooliga liituda ClPPh<sub>2</sub>. Mehhanismi käigus atakeerib hapniku aatom fosforit ning samaaegselt katkeb fosfori side klooriga ning moodustub litiumkloriid (Joonis 6).



**Joonis 6.** Linalooli reaktsioon  $\text{ClPPh}_2$ -ga metalleerimisel  $n\text{-BuLi}$ -ga.

Solvendina kasutatakse reaktsioonis THF-i, mille põhiliseks eeliseks on stabiliseeriv toime liitiumkatioonile ning destabiliseeriv mõju karbanioonile. THF vähendab ka  $n\text{-BuLi}$  agregatsiooni (heksaanis on  $n\text{-BuLi}$  heksameer, THF-s enamasti tetrameer ning tasakaalus dimeeriga), mille toimetel reaktiivsus paraneb [6].

### 3.3 $\text{S}_{\text{N}}2$ reaktsioon

$\text{S}_{\text{N}}2$  on nukleofiilse asendusreaktsiooni mehhanism, mille käigus toimub nukleofiilne atakk eelistatult primaarsele või sekundaarsele süsinikule ning mille käigus eraldub samaaegselt ühendist nn hea lahkuv rühm. „Heaks lahkuvaks rühmaks“ peetakse molekuli nukleofiilset osa, mis lüüakse ataki käigus välja ning seejuures on väljalööduna üsna stabiilne. Atakk toimub vastassuunaliselt „heale lahkuvale rühmale“, mistõttu toimub reaktsiooni käigus inversioon [7]. See tähendab, et kui kasutada reaktsioonis kiraalset molekuli, toimub molekulis kiraalse tsentri pöördumine.

$\text{S}_{\text{N}}2$  reaktsiooni puhul on oluline valida õige solvent. Solvent peab olema destabiliseeriv nukleofiili suhtes, et atakk elektrofiilsele tsentrile oleks võimalikult soodustatud. Solvent peab olema aprotoonne, vastasel korral protoneeritakse nukleofiil, mis seejärel pole enam võimeline atakeerima reaktsioonitsentrit. Protoneeritud solvendi korral võib toimuda ka  $\text{S}_{\text{N}}1$  reaktsioon, mille tulemuseks on ratseemiline segu, sest tekkiv intermediaat on planaarne ja ründav nukleofiil võib liituda tasapinna suhtes kas alt või ülalt. Lisaks peaks solvent olema polaarne, kuna „hea lahkuva rühma“ äraminek vajab mõningatel juhtudel stabiliseerimist. Näiteks kui „hea lahkuv rühm“ on ioone või suure polaarsusega, on lõpp-olek stabiilsem juhul kui reaktsiooni produktid on stabiliseeritud, sest vastasel juhul on antud reaktsioon vähem soodustatud, kuna enamasti reaktsioonid toimuvad stabiilsema lõpp-oleku suunas.

Käesolevas töös kasutatakse nukleofiilidena aromaatsid karboksüülhappeid. Kuna karboksüülhape on prootoniga stabiliseeritud, on see äärmiselt hea nukleofiil. Samas ei ole ka deprotoneeritud karboksüülhape eriti tugev nukleofiil, sest karbonüülne hapnik tekitab tugeva positiivse laengu temaga seotud süsinikule, mis omakorda mõjutab otsmist hapnikku, mis on nukleofiilne tsenter. Karboksüülhappe tugevust saab suures plaanis hinnata ka võrreldes  $pK_a$  väärtusi. Näiteks alkoholide  $pK_a$  väärtused on mõne suurusjärgu võrra suuremad kui karboksüülhapete omad, mis teeb nendest tugevamad nukleofiilid ja nende konjugeeritud alused on ebastabiilsemad ning seetõttu reaktiivsemad.

Nagu eelnevalt mainitud, on  $S_N2$  reaktsioonide puhul oluline aspekt solventi valik, kusjuures eelistatud on aprotone ja polaarne solvent, mis on nukleofiili suhtes destabiliseeriv [8]. Käesolevas töös kasutatakse solvendina diklorometaani (DCM). Antud solventi nii eeliseks kui ka puuduseks on tema kõrge lenduvus. Lenduvuse tõttu on probleemne produkti puhastamine kolonnkromatograafias (põhjustab aurustumist täidiskolonnis, mis omakorda vähendab märkimisväärselt efektiivsust). Teiseks probleemiks on lahustumine vees, mistõttu tekivad kaod ekstraheerimise käigus (DCM-i lahustuvus vees 17,5 g/L). Kuigi tegemist ei ole väga suure efektiga, peab siiski ekstraksioonil kasutama suuremat kogust solventi, mistõttu satub produkti rohkem solvendist pärit mustust (ei ole olemas absoluutselt puhast solventi).

$S_N2$  reaktsioonil on vajalik leida sobivaim temperatuur. Kõrgematel temperatuuridel võib olla suuremal määral soodustatud karboksüülhappe dissotsiatsioon, kuna antud protsess on enamasti endotermiline. Karboksüülhappe dissotsiatsioon võib esile kutsuda LDFP protoneerimise, mille tagajärjel tekib happeline keskkond, mis soodustab  $S_N2$  reaktsiooni asemel pigem  $S_N1$  tüüpi reaktsioonimehhanismi.

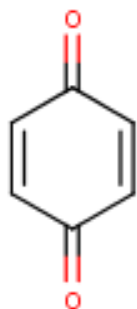
### 3.2.1 Nukleofiili valik $S_N2$ reaktsioonil

$S_N2$  reaktsioonis osaleva hea nukleofiili eelduseks on tugev laenguväli, st ta on suuteline välja tõrjuma teist nukleofiili. Lisaks peab hea nukleofiili laenguväli olema steeriliselt takistamata. Käesolevas töös kasutatakse nukleofiilina karboksüülhapet, mis on hapnikku sisaldavatest ühenditest üks nõrgemaid nukleofiile. Antud reaktsioonis, kus karboksüülhape atakeerib tertsiaarset süsinikku, võiks nukleofiil olla tugev, kuna ataki toimumiskoht on äärmiselt takistatud.

Karboksüülhappe valikul on veel üks oluline faktor - karboksüülhappe happelisus. Mida madalam on karboksüülhappe  $pK_a$  väärtus, seda suurem on tõenäosus, et toimub  $S_N1$  tüüpi reaktsioon. Seega võiksid vähem happelised karboksüülhapped teoreetiliselt anda parema enantiomeeride suhte. Samas on karboksüülhappe siiski üsna nõrk hape, mistõttu ei peaks  $S_N1$  tüüpi reaktsioonimehhanism olema soodustatud. Seega, mida kõrgema  $pK_a$  väärtusega on hape, seda parem on  $S_N2$  reaktsiooni osakaal ja inverteeritud produkti saagis.

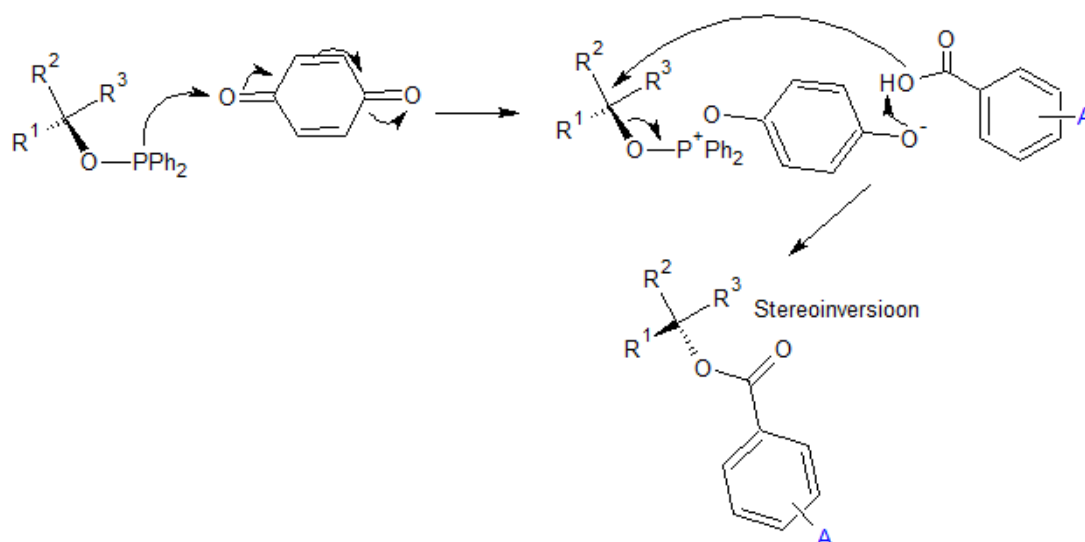
### 3.2.2 Kinooni valik $S_N2$ reaktsioonil

Kinoon on aromaadne ühend, mis koosneb kahest karbonüülsest hapnikust ning C-C kaksiksidemetest (Joonis 7). Karbonüülsest hapnikust võivad olla kas para- või orto-asendites. Kinooni aromaatsus on mõnevõrra tinglik, kuna tuumas olevad kaks hapnikku tõmbavad oma suure elektronegatiivsuse tõttu suure osa elektrontihedusest enda peale ning seetõttu on tsükkel äärmiselt vaene  $\pi$ -elektronide poolest.



**Joonis 7.** *p*-bensokinoon

Antud töös on vajalik kasutada kinooni  $S_N2$  reaktsioonis, kus kinooni karbonüülne hapnik interakteerub fosforüleeritud linalooliga (Joonis 8). Selline interaktsioon on soodustatud, sest fosforil on suur afiinsus hapniku suhtes [9]. Seejuures omandab vaba karbonüülne hapnik ataki käigus resonantsi toimet kinooniga seotuna negatiivse laengu. Selle tõttu on reaktsiooniks vajalik just *para*-asendatud kinoon.



**Joonis 8.** Tertsiaarse alkoksüdifenüülfosfiniti stereoinversioon  $S_N2$  mehhanismiga.

Kinooni tsükli elektronefitsiitsuse tõttu on võimalik nukleofiilne atakk kinooni kaksiksidemele. Kuna  $S_N2$  reaktsioonis kasutatakse nukleofiilina karboksüülhapet, ei pruugi ataki tõenäosus olla eriti suur, sest produkt, kus on kolm karbonüülset hapnikku ja aromaatsne ring, ei ole väga stabiilne. Selle põhjuseks on elektronefitsiitsus kasv täiendava resonantsi tõttu veelgi ning elektronstruktuuri muutumine ebasümmeetriliseks. Nukleofiilse ataki vältimiseks on veel võimalus kasutada asendatud kinoone, mille nukleofiilseid asendajad on raskem nõ välja tõrjuda. Samas võivad nukleofiilsed asendajad olla probleemiks juhul, kui nad on mahukad või mõjutavad ebasoodsalt karbonüülse hapniku HOMO energiat. HOMO energia muutumisel ei pruugi olla fosfori LUMO ja hapniku HOMO orbitaali interakteerumine energeetiliselt piisavalt soodne. Peale selle võivad mahukad nukleofiilid takistada orbitaalide seostumist.

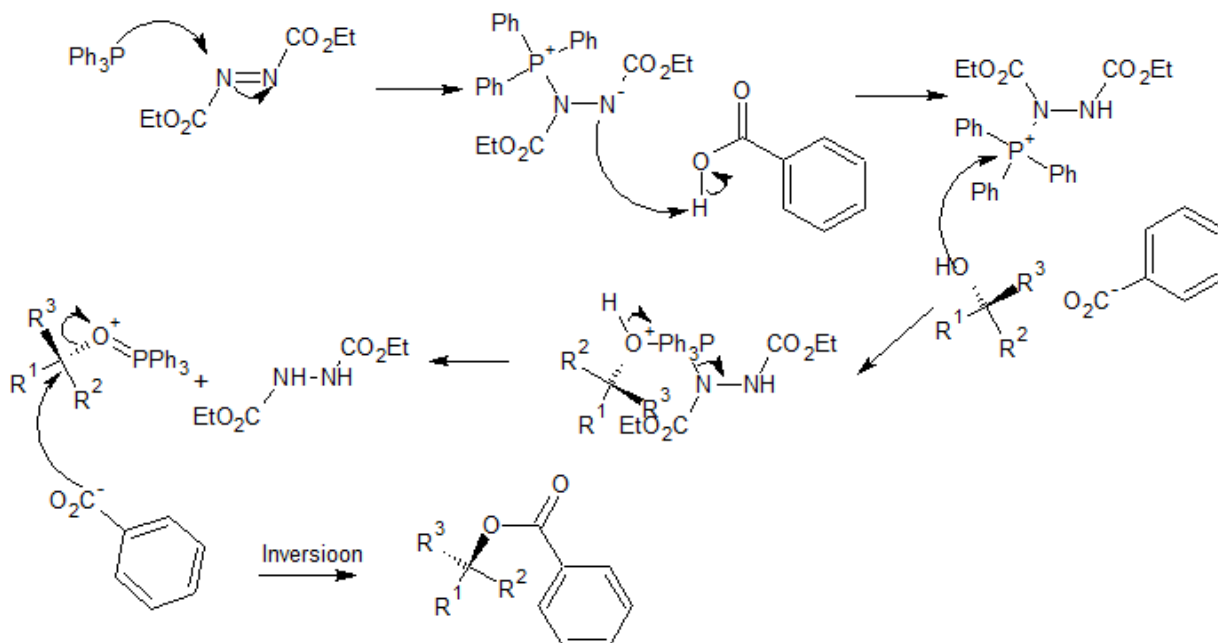
Lisaks eelnevale on kinoonid tundlikud valgusele. Valguskvandi neelamisel võib kinoon laguneda, põhjustades seejuures soovimatute kõrvalproduktide teket.  $S_N2$  reaktsioone viiakse läbi argooni keskkonnas, kus ideaalsetel tingimustel puudub keskkonnast täielikult vesi ja hapnik. Nimetatud tegurite toime võib kinoon lagunemise käigus oksüdeerida teisi vajalikke reagente ning põhjustada edasisi kõrvalreaktsioone, mistõttu reaktsioone kinooniga viiakse läbi, takistades valguse juurdepääsu reaktsioonisegule.

Erinevate kinoonide kasutamine on oluline veel seetõttu, et erinevad kinoonid näitavad üles reaktiivsust erinevate nukleofiilide suhtes. Näiteks *p*-bensokinoon on võimeline liituma tioolide, konjugeeritud lämmastikaluste ning asendatud ja asendamata aromaatsete tuumadega [10].

### 3.2.2 Mitsunobu reaktsioon

Mitsunobu reaktsioon on alternatiivne meetod pööramaks tertsiaarse alkoholi stereokonfiguratsiooni. Antud reaktsiooni saagiseks on kirjanduse järgi 6,2 – 58 % [11,12]. Reaktsiooni käigus kasutatakse Mitsunobu reagenti dietüülasodikarboksülaat (DEAD), mis kujutab endast hüdrasiini derivaati. Reaktsiooni eeliseks on olukord, kus ühe ja sama reagenti abil tekib nii „hea lahkuv rühm“ kui ka valmistatakse ette nukleofiil, mis reageerib  $S_N2$  mehhanismi järgi juba derivatiseeritud alkoholiga.

Mehhanismi käigus seostub DEAD ühendis lämmastik trifenüülfosfiinoksiidiga ning fosfor omandab positiivse ja lämmastik negatiivse laengu (Joonis 9). Kuna negatiivselt laetud lämmastik on äärmiselt tugev alus, deprotoneerib see koheselt segus oleva karboksüülhappe, mida kasutatakse nukleofiilina. Selle tulemusena on lahuses kompleks, kus on positiivselt laetud DEAD- $PPh_3$  ja negatiivselt laetud karboksülaatanioon. Järgnevalt seondub positiivselt laetud fosfor alkoholist pärineva hüdroksüülrühma alkoholiga, selle tagajärjel muutub hapnik positiivselt laetud aatomiks ning ühtlasi „heaks lahkuvaks rühmaks“ [13].

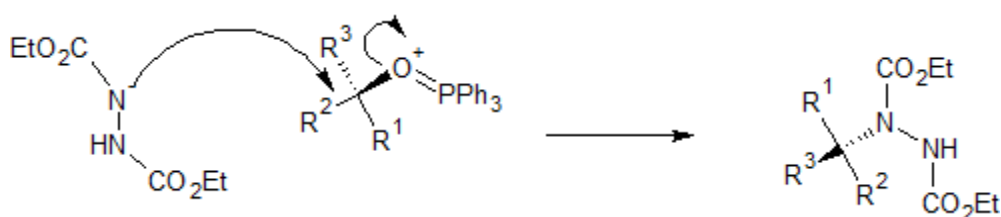


**Joonis 9.** Mitsunobu reaktsioonimehhanism

Klassikalise Mitsunobu reaktsiooni puuduseks on stöhhiomeetriliste reagentide koguse kasutamine, mis toodab reaktsioonil ka sama koguse jääkprodukte, millest soovitud aine eraldamine on vaevanõudev. DEAD- $PPh_3$  süsteem ei ole efektiivselt kasutatav tertsiaarsete

alkoholide korral. (*R*)-(-)-linalooli kiraalset tsentrit on püütud selle meetodi abil pöörata, kuid tulemuseks oli väga madal reaktsiooni saagis (6,2 %) ning produkt sisaldas veel linalooli ümberasetusprodukte.

Järgmiseks Mitsunobu reaktsiooni probleemiks on inverteeritava alkoholi konkureeriv reaktsioon DEAD aniooniga (Joonis 10), mille käigus, sarnaselt esterdamiselt, toimub samuti stereoinversioon, kuid linalooli taastamine ei pruugi kulgeda mõistlikes tingimustes ja stereospetsiifiliselt.



**Joonis 10.** Mitsunobu kõrvalreaktsioon DEAD aniooniga

### 3.4 TMR spektroskoopia

Tuumamagnetresonantsspektroskoopia on orgaanilises sünteesis laialdaseimalt kasutatud molekulide identifitseerimise ja analüüsi meetod. TMR spektroskoopias mõõdetakse aatomituumade (antud töös  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ ) jääksignaale kloroformi suhtes. Erinevate molekulide elektronvarjestus varieerub sõltuvalt keemilisest ümbrusest. Näiteks karbonüülse süsiniku keemiline nihe asub 160-180 ppm-i vahemikus, kuna hapniku tugev elektronegatiivsus nihutab varjestavaid elektrone rohkem hapniku suunas, jättes süsiniku elektronefitsiitseks.

Mõõtes vesiniku TMR spektrit saab määrata vastavalt piikide pindaladele ehk integraalidele teatud tüüpi aatomite koguse. Siiski, süsiniku spektrist ei ole võimalik määrata teatud tüüpi aatomite kogust üksteise suhtes, kuna elektromagnetkiirguse poolt põhjustatud tuumade relaksatsioon (st ergastatud tuumade magnetmomendi kaldumine tavapärasesse energetilisse olekusse) on erinevatel funktsionaalrühmadel erineva kiirusega. Selle tulemusel ei anna kaks erinevat tuuma mõõtmise kestuse ajal tingimata sama hulgal signaali.



### 3.5 Gaasikromatograafia

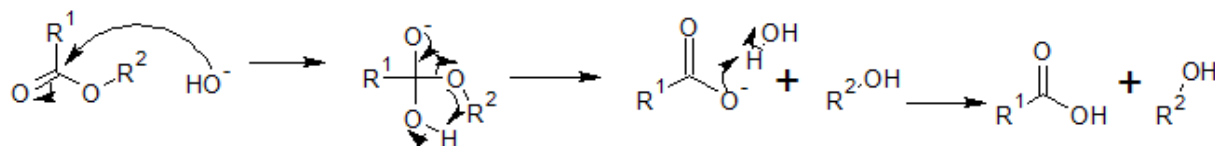
Gaasikromatograafiline analüüs on meetod segude komponentide lahutamiseks paljukordse sorptsiooni ja desorptsiooni teel. Gaasikromatograaf sisaldab süstimiskambrit, aurustit, kolonni koos termostaadiga ja detektorit.

Kolonnis toimub ainete lahutumine üksteisest, vastavalt nende omadustele ning on kasutusel nii täidis- kui ka kapillaarkolonnid. Tädiskolonnid kujutavad endast kolonne, kuhu on viidud tahkefaasiline täidis, millele on kantud statsionaarne faas ning on oma olemuselt robustsed. Kapillaarkolonnid on peened kvartskapillaarid, mille siseseintele on õhukese kihina kantud statsionaarne faas. Levinumad on kapillaarkolonnid, mille sisediaameeter on 0,25-0,32 mm ning pikkus 30-60 m. Võrreldes tädiskolonnidega on kapillaarkolonnid palju efektiivsemad.

Antud töös kasutatakse gaasikromatograafias kiraalset kapillaarkolonne. Kiraalse kolonne peamiseks erinevuseks võrreldes tavalise kapillaarkolonniga on asjaolu, et kasutatav statsionaarne faas on kiraalne. Kiraalne faas põhjustab seda, et eri enantiomeerid interakteeruvad kiraalse ainega eri tugevusega ning selle tulemusena väljuvad enantiomeerid kolonnist eri aegadel.

### 3.6 Estrite hüdrolüüs

Ester on aineklass orgaanilises keemias ning on karboksüülhappe ja alkoholi anhüdriid. Estrite üks levinumaid reaktsioone on hüdrolüüs ehk reageerimine veega. Vee liitumisel estrile taastuvad esialgne karboksüülhappe ja alkohol. Estri reaktsioon veega on enamasti aeglane. Estri hüdrolüüsi kiirendamiseks on võimalus kasutada nii happelist kui ka aluselist katalüüsi (Joonis 11).



**Joonis 11.** Estri hüdrolüüs aluselises keskkonnas.

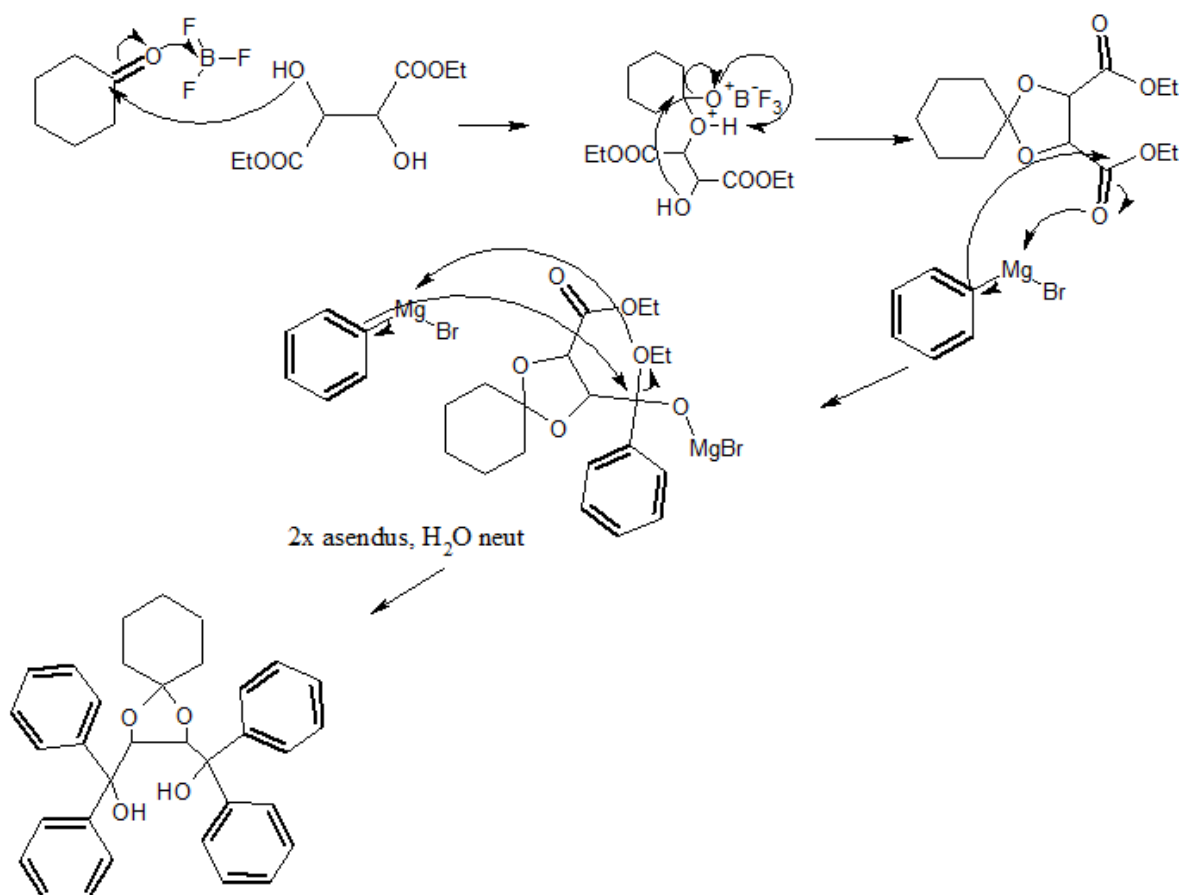
Antud töös kasutatakse estri hüdroolüüsil aluselist katalüüsi, sest see suurendab reaktsiooni kiirust rohkem kui happeline katalüüs [14]. Teise võimalusena saab kiirendada estri hüdroolüüsi temperatuuri tõstmise abil.

Olukorras, kui estritel esineb reaktsioonitsentrist eemal muid funktsionaalrühmi, mis võivad tugevas happelises või aluselises keskkonnas reageerida, tuleks kasutada nõrke pehmemaid hüdroolüüsi tingimusi. Näiteks käesolevas töös uuritaval linaloolil on kaks kaksiksidet, mis ei pruugi olla karmides tingimustes inertsed. Alternatiivse meetodina võib hüdroolüüsida estrit täpse ekvivalendi vee ja kaaliumbutoksiidiga [15].

### **3.7 Enantiomeeride eraldamine kristalliseeruvate komplekside abil**

Üheks võimalikuks viisiks eraldada uuritavat alkoholi linalooli on kasutada kristalliseeruvaid orgaanilisi komplekse. Üheks selliseks on TADDOL-i kompleksid. TADDOL-i kompleksi otsades on erinevad steerilised rühmad ning kiraalne tsenter. Steeriliste rühmade vahele tekib avaus, kuhu võib seostuda kiraalse ühendi üks enantiomeer. Probleemiks võib osutuda õige TADDOL-i kompleksi valik, kusjuures tuleb silmas pidada enantiomeeri suurust ja interaktsioonitüüpi [16].

TADDOL-i eelisteks on nende lihtne süntees ja võimalus kasutada äärmiselt laia valikut funktsionaalrühmi nn avauste tekitamiseks. Süntees koosneb kolmest etapist (Joonis 12). Esmalt kasutatakse reagendina ketooni, millele liitub 2,3-dihüdroksübutaandihape (viinhape) või tema etülester – tekib täisatsetaal. Ketoonina on võimalik kasutada tsüklilisi di- ja monoketoone. Tsüklilise diketooni kasutamisel saadakse sümmeetriliselt mõlemale poole TADDOL-i „komplekseerumisavaused“ – seega üks TADDOL saab kristalliseeruda kahe molekuliga.



**Joonis 12.** TADDOL-i tekke reaktsioonimehhanism.

Pärast täisatsetaali teket on võimalik ühendisse sisse viia steerilised rühmad, mille abil toimub enantiomeeride lahutamine. Steeriliste rühmade sisseviimiseks kasutatakse Grignard'i reagenti, mille kõige lihtsamaks näiteks on fenüülmagneesiumbromiid. Esmalt toimub karbonüülne liitumine, millele järgneb hüdroksüülrühma asendamine. Selleks tuleb reaktsiooniks võtta kas 4 või 8 ekvivalenti fenüülmagneesiumbromiidi sõltuvalt estri või karboksüülrühmade arvust, arvestades, et iga karbonüülse süsinikuga liitub kaks Grignard'i reagenti aniooni. Produkti on võimalik puhastada ümberkristalliseerides etanooliga või kasutades kiirkromatograafiat (*flash chromatography*) [17].

## 4 EKSPERIMENTAALNE OSA

### 4.1 Aparatuur ja töövahendid

TMR spektrid mõõdeti BRUKER AVANCHE II 400 spektromeetriga. Mõõdeti  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  tuumasid vastavalt sagedustel 400 ja 100 MHz. Solvendina kasutati kõikides mõõtmistes deutereeritud kloroformi, mis annab  $^1\text{H}$  spektrisse signaali 7,26 ppm juures ja  $^{13}\text{C}$  spektrisse signaali 77,0 ppm juures.

*Flash* kromatograafilise puhastamise käigus kasutati 1-2 cm diameetriga klaasfiltriga kolonne, kõrgus 15-18 cm. Eluent 0-10 % EtOAc lahuse petrooleetris. Silikageel 230-400 *mesh*.

Fraktsioonid tuvastati TLC-plaadi (ALUGRAM® SIL G/UV<sub>254</sub>, 0,2 mm paksus) abil, voolutati 10 % EtOAc lahusega petrooleetris. UV-aktiivsed produktid tuvastati kiiritades neid UV-kiirgusega ning visualiseeriti happelise vanilliini lahusega etanoolis.

Gaaskromatograafiline analüüs viidi läbi Agilent Technologies 7890A GC-system instrumendiga. Kolonnina kasutati Supelco Fused Silica Capillary Column Beta DEX™ 225, 30 m x 0,25 mm x 0,25 µm film thickness kiraalset kolonni. Kandegaasina kasutati heeliumi, voolukiirus: 1,5 ml/min. Detektorina kasutati FID-detektorit. Kasutati järgmist temperatuuriprogrammi:

- 1) Algtemperatuur 50° C, 3 minutit
- 2) Temperatuuri tõus 1,6° C/min
- 3) Isotermiline 100° C, 1 minut
- 4) Temperatuuri tõus 15° C/min
- 5) Isotermiline 210° C, 3 minutit

## 4.2 Töös kasutatud reagentide ja lahustite füüsikalised omadused

**Tabel 1.** Info töös kasutavate reagentide füüsikaliste ja keemiliste omaduste kohta

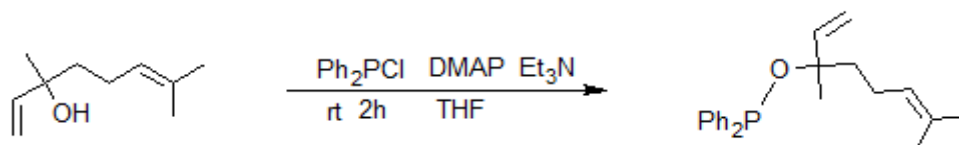
Aine	Tootja	Puhtus	CAS nr	T <sub>s</sub> (°C)	T <sub>k</sub> (°C)	M (g/mol)	ρ (g/ml)
TEA	Sigma-Aldrich	99 %	121-44-8	-115	89-90	101,19	0,73
DMAP	Sigma-Aldrich	99 %	1122-58-3	108-110	162	122,17	0,884
CIPPh <sub>2</sub>	Sigma-Aldrich	96 %	1079-66-9	a.p.	320	220,63	1,229
Linalool	Fluka	95 %	126-91-0	a.p.	198	154,25	0,862
4-nitrobensoehape	Sigma-Aldrich	98 %	62-23-7	237-240	a.p.	167,12	a.p.
4-metoksübensoehape	Sigma-Aldrich	99 %	100-09-4	275-280	a.p.	152,15	a.p.
1,4-bensokinoon	Sigma-Aldrich	98 %	106-51-4	113-115	a.p.	108,09	a.p.
2,6-dimetüül-1,4-bensokinoon	Alfa-Aesar	99 %	527-61-7	69-71	a.p.	136,15	a.p.
2,3-dikloro-5,6-ditsüano-1,4-bensokinoon	Sigma-Aldrich	98 %	84-58-2	210-215	a.p.	227,0	a.p.
<i>n</i> -BuLi (2,5 M)	Sigma-Aldrich	*	109-72-8	a.p.	a.p.	64,06	0,693
DCM	Alfa-Aesar	99,7 %	75-09-2	-95	39-40	84,93	1,325
THF	Sigma-Aldrich	99,9 %	109-99-9	-108	65-67	72,11	0,89
EtOAc	Lach-Ner	99,9 %	141-78-6	-83,6	77,1	88,11	0,9
EtOH	Lach-Ner	96 %	64-17-5	-114	78,37	46,07	0,789
Petrooleeter	Lach-Ner	99%	64742-82-1	a.p	40-65	**	0,77

Lühendid: a.p. – tootja kodulehel andmed puuduvad. \* kontsentratsioon ajas muutub \*\* alkaanide segu

### 4.3 Linalooli hüdroksüülrühma muutmise „heaks lahkuvaks rühmaks“

#### 4.3.1 Linalooli reaktsioon difenüülfosfinüülkloriidiga kasutades DMAP-i

Ümarkolbi kaaluti linalool ja lisati 1,3 ekvivalenti TEA ning katalüsaatorina 0,35 ekvivalenti DMAP-i. Reaktsioonisegu jahutati jääl ning õhk kolvis asendati argooniga. Lisati solvent THF (1 mmol linalooli kohta 2 ml) ning 1,1 ekvivalenti ClPPh<sub>2</sub>. Seejärel võeti jää ära ning reaktsioonisegu jäeti kaheks tunniks segama. Reaktsioonimehhanism on toodud **Joonis 13**.



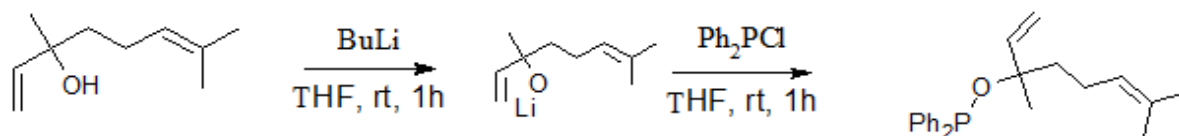
**Joonis 13.** Linalooli reaktsioon ClPPh<sub>2</sub> kasutades DMAP-i katalüüsi.

Reaktsiooni kulgemist jälgiti TLC abil ning selle lõppedes filtreeriti segu läbi aktiveeritud aluselise alumiiniumoksiidi ja tseliidi kihi. Filtraat kontsentreeriti rotaatoraurutil. Produkti hoiti maksimaalselt 10° C juures ning inertse atmosfääri tingimustes.

Tekkiv produkt oli hele kollakas-roheline viskoosne vedelik. Produkti teke identifitseeriti TLC abil, kus oli näha lähteaine [(3*R*)-linalool] kadumine (intensiivsuse vähenemine). Edasist puhastamist ei rakendatud, kuna selle toimet oli oht produkti lagunemiseks. Produkti IUPAC süstemaatiline nimetus on 3,7-dimetüül-1,6-dieen-3-üüldifenüülfosfinit.

#### 4.3.2 Linalooli reaktsioon difenüülfosfinüülkloriidiga kasutades *n*-BuLi-d

Kolbi kaaluti vajalik kogus linalooli ning tekitati argooni keskkond. Reaktsioonisegu jahutati jääl ning lisati solvendina veevaba THF (3,3 ml 1 mmol linalooli kohta). Lisati 1-1,1 ekvivalenti *n*-BuLi 2,5 M lahust heksaanis. Pärast *n*-BuLi lisamist eemaldati jahutusvann ning reaktsioonisegu segati 1 h toatemperatuuril. Seejärel jahutati segu uuesti 0 °C-ni ja lisati ClPPh<sub>2</sub> lahust THF-is (1 mmol ClPPh<sub>2</sub> kohta 1,3 ml THF). Reaktsioonisegu segati 1 h jooksul ning reaktsiooni kulgu kontrolliti TLC-ga. Reaktsioonimehhanism on toodud Joonis 14.



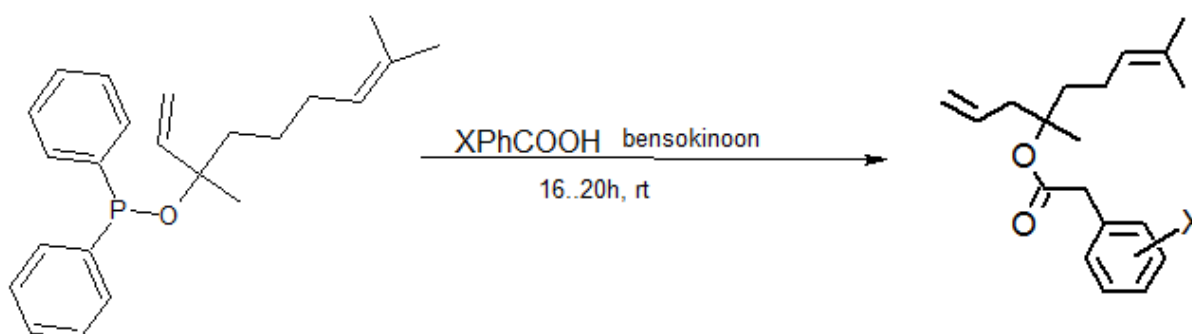
**Joonis 14.** Linalooli reaktsioon CIPPh<sub>2</sub>-ga kasutades *n*-BuLi-d.

Reaktsiooni lõppedes kontsentreeriti segu rotaatoraurutil veevanni temperatuuril kuni 35 °C. Kontsentraat filtreeriti kasutades aktiveeritud aluselist alumiiniumoksiidi ja tseliiti ning filtraati pesti 10 % etüülatsetaadi lahusega petrooleetris.

Tekkiv produkt oli hele kollakas-roheline viskoosne vedelik. Produkti teke identifitseeriti TLC plaadi abil, kus oli näha lähteaine [(3*R*)-linalool] kadumine (intensiivsuse vähenemine). Edasist puhastamist ei rakendatud, kuna selle toimel võib produkt laguneda. Produkti IUPAC süstemaatiline nimetus on 3,7-dimetüül-1,6-dieen-3-üldifenüülfosfinit.

#### 4.4 Linalooldifenüülfosfiniti esterdamine karboksüülhappega

Kolbi kaaluti vajalik kogus linalooldifenüülfosfiniti ja lisati 1 ekvivalent aromaatsed karboksüülhapet. Loodi inertne argooni atmosfäär ning segu jahutati jäävannil 0° C-ni. Järgnevalt lisati tilkhaaval *p*-bensokinooni lahust diklorometaanis (0,78 ml DCM-i 1 mmol lähteaine suhtes). Peale lahuse lisamist eemaldati jäävann, kolb isoleeriti valgusest fooliumi abil ning reaktsioonisegu segati 16-20 h toatemperatuuril. Reaktsioonimehhanism on toodud Joonis 15.



**Joonis 15.** Linalooldifenüülfosfiniti esterdamine karboksüülhappega.

Reaktsiooni jälgiti TLC abil – kui estri kogus plaadil oli muutumatu vähemalt 1 h, lõpetati reaktsioon. Reaktsiooni lõppemisel lisati segule vett ning ekstraheeriti DCM-iga 3 korda.

Orgaanilised kihid ühendati ning kuivatati veevaba magneesiumsulfaadiga, seejärel filtreeriti ning kontsentreeriti rotaatoraurutil.

Ester puhastati kasutades kiirkromatograafiat (eluent 0-5 % etüülatsetaati petrooleetris). Linalooli estrit sisaldavad fraktsioonid ühendati, kontsentreeriti ja kromatografeeriti teistkordselt (eluent 3-4 % etüülatsetaati heksaanis). Saadud produkti IUPAC süstemaatiline nimetus:

1. kasutades 4-nitrobensoehapet - 3,7-dimetüül-1,6-dieen-3-üül-4-nitrobensoaat

Võrreldud on kolme  $^1\text{H}$  NMR spektrit:

1)  $^1\text{H}$  TMR 3,7-dimetüül-1,6-dieen-3-üül-4-nitrobensoaat,  $\text{CDCl}_3$

2)  $^1\text{H}$  NMR Geraniool 97%,  $\text{CDCl}_3$

3)  $^1\text{H}$  NMR Linalool,  $\text{CDCl}_3$

Selline vahemik on võetud interpreteerimiseks, kuna linalooli fosfüleerimisreaktsioonis on toimunud ka ümberasendus geraniooliks, mille tõttu on linalooli *p*-nitrobensoehappe ester segus geranioli *p*-nitrobensoehappe estriga. Need estrid on *flash* kromatograafias praktiliselt eraldamatud arvestades nende reaktsioonide saagiseid.

Spektrist (1) on näha  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  dubleti-dubletti, mis on nihkunud võrreldes puhta linalooli dubleti-dublettiga tulenevalt läheduses asuvast estrifunktsionaalrühmast. Muuhulgas on nihkunud  $\text{CH}_2\text{CH}$  dubletid võrreldes linalooliga, aga tõestuseks omavad samu lõhestumiskonstante, mis linalooli puhul. Interpreteerimatuks on muutunud  $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$ , sest selline signaal on olemas väga sarnase nihkega geranioolis.

$^1\text{H}$  TMR (400,1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,086 (dd, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $J=17,2$  Hz;  $J=10,7$  Hz),  $\delta$ : 5,25 (ddd, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ,  $J=17,2$  Hz;  $J=10,9$  Hz;  $J=0,75$  Hz)

2. kasutades 4-metoksübensoehapet - 3,7-dimetüül-1,6-dieen-3-üül-4-metoksübensoaat

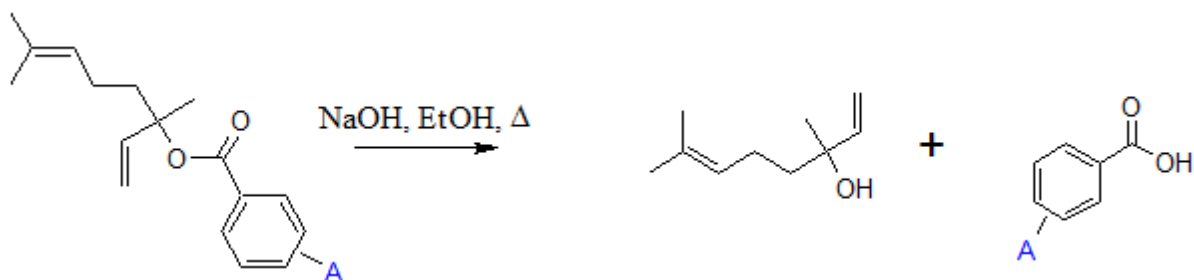
Linalooli 4-metoksübensoehapet tõestatakse samal meetodil.

$^1\text{H}$  TMR (400,1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,085 (dd, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $J=17,2$  Hz;  $J=10,7$  Hz),  $\delta$ : 5,21 (ddd, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ,  $J=17,6$  Hz;  $J=10,9$  Hz;  $J=0,85$  Hz)



#### 4.5 Linalooli aromaatses estri hüdrolüüs aluselises keskkonnas

Ester (100-400 mg) lahustati etanoolis ( 5-10 ml) ning lisati 2-3 ml 2M NaOH lahust. Reaktsioonisegu kuumutati 90° C-ni ning segati 2-4 h jooksul. Hüdrolüüs lõpetati kui TLC ei näidanud enam UV-aktiivset estri laiku.



**Joonis 16.** Linalooli aromaatses estri hüdrolüüs aluselises keskkonnas.

Pärast reaktsiooni lõpetamist lisati segule deioniseeritud vett ning segu neutraliseeriti kasutades 4 % HCl lahust. Veefaasi ekstraheeriti kolm korda Et<sub>2</sub>O. Orgaaniline kiht kuivatati (vv. Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) ning filtreeriti. Orgaaniline kiht kontsentreeriti vaakumaurutil. Produkt puhastati kasutades kiirkromatograafiat (eluent 5-10 % EtOAc lahust petrooleetris).

## 5 TULEMUSED JA ARUTELU

### 5.1 Reaktsioonide tulemused

**Tabel 2.** Reaktsioonide tulemused

Nr	Alus	Kinoon	Karboksüülhape	Inversiooni ulatus (%) (S)-(+)- linalooli)	Estri saagis (R)- linalooli suhtes* (%)	(S)-(+)- linalooli saagis (R)- linalooli suhtes* (%)
1	DMAP	1,4-bensokinoon	4-metoksübensoehape	91,27	4,2	2,8
2	DMAP	1,4-bensokinoon	4-metoksübensoehape	88,63	12,3	9,5
3	DMAP	1,4-bensokinoon	4-nitrobensoehape	87,81	9,8	7,2
4	DMAP	1,4-bensokinoon	4-metoksübensoehape	87,22	11,2	9,4
5	<i>n</i> -BuLi	1,4-bensokinoon	4-nitrobensoehape	86,9	6,7	5,6
6	DMAP	2,6-dimetüül-1,4- bensokinoon	4-nitrobensoehape	82,62	9,3	6,9
7	<i>n</i> -BuLi	2,6-dimetüül-1,4- bensokinoon	4-nitrobensoehape	62,43	7,9	6,1
8	<i>n</i> -BuLi	2,3-dikloro-5,6- ditsüano-1,4- bensokinoon	4-nitrobensoehape	61,58	3,8	2,7

## 5.2 Linalooli reaktsioon ClPPh<sub>2</sub>-ga

Reaktsioon kulgeb nii DMAP-i katalüüsil kui ka *n*-BuLi-ga metalleerimisel üsna edukalt. Produkti teke antud töös tõestati <sup>1</sup>H NMR reaktsioonisegu võrdlemisel puhta linalooli spektriga (Lisa 10). Produktisegu spektris on (δ: 5,99 ppm LDFF CH<sub>2</sub>CHC, ddd) ja (δ: 5,90 ppm CH<sub>2</sub>CHC, dd). Dubleti-dublett kuulub linaloolist pärit prootonile, sest ühtib puhtast linaloolist pärit piigiga. Küll aga tekkis peale reaktsiooni dubleti-dubleti-dublett, mis on täiendavalt lõhestatud fosfori poolt, nihke väärtus on suurenenud.

LDFF tekke saagist sai määrata antud töös ainult <sup>1</sup>H NMR spektri abil, kus integreerides kaksiksideme vesinikku nii produktis kui ka segus olevast lähteainest andis saagise. Küll aga ei tehtud seda iga reaktsiooni lõpus, sest täiendavad protsessid võivad põhjustada aine osalist lagunemist. Lisa 10 spektri integraalide väärtusele vastab saagis 89,2 %.

Reaktsiooni ainsad probleemid olid järelejäävad reagentid (ClPPh<sub>2</sub> ja (3R)-(-)-linalool) ja asjaolu, et polnud võimalik puhastada mõistlikul viisil reaktsiooni produkti. ClPPh<sub>2</sub> võib põhjustada esterdamisreaktsioonis probleeme, sest pole teada tema reaktiivsus *p*-bensokinoonide ja muude reagentide suhtes. (3R)-(-)-linalool on segav juhul, kui võib hakata mõjutama inversiooni mõõtetulemusi.

## 5.3 LDFF reaktsioon karboksüülhapetega

### 5.3.1 Tulemused erinevate *p*-bensokinoonidega

Reaktsiooniseeriastest on näha, et LDFF reageerib nii *p*-bensokinooni ja 2,6-dimetüül-*p*-bensokinooni abil sarnase saagisega (Tabel 2). Kirjanduses on väidetud, et 2,6-dimetüül-*p*-bensokinoon annab parema saagise võrreldes lihtsa *p*-bensokinooniga, kuid antud töös sellist efekti ei täheldatud. Samuti on väidetud, pole oluline, kas kasutatakse 2,6-dimetüül-*p*-bensokinooni või *p*-bensokinooni [18]. Antud reaktsiooniseeriastest tuli välja, et parima inversiooni ulatuse annab *p*-bensokinoon. Seega võivad *p*-bensokinooni asendusrühmad mõjutada steeriliselt fosfori ja hapniku seostumise protsessi. Asendatud *p*-bensokinoonid võivad takistada fosfori ja hapniku interaktsiooni ja sel viisil ka S<sub>N</sub>2 reaktsioonimehhanismi, mistõttu fosforüülrühm vabaneb linaloolist pigem kergelt happelise keskkonna toimet, mis vastab S<sub>N</sub>1 reaktsioonimehhanismile.

Tavalise *p*-bensokinooni eeliseks on tema hind võrreldes asendatud kinoonidega. Peale selle on asendatud *p*-bensokinoone keeruline sünteesida tulenevalt nende elektronefitsiitsetest  $\pi$ -elektronsüsteemist.

### 5.3.2 S<sub>N</sub>2 reaktsioon eri karboksüülhapetega

Kasutades erinevaid karboksüülhappeid ründava nukleofiilina, ei varieerunud S<sub>N</sub>2 reaktsiooni saagis olulisel määral. Kuigi saab täheldada erinevust reaktsiooni kestvuses asjaolul, et erinevatel karboksüülhapetel on sõltuvalt asendusrühmadest erinev nukleofiilsus. Gaasikromatograafilisest analüüsist selgus, et olulised olid pigem karboksüülhapete erinevad pK<sub>a</sub> väärtused, sest näiteks happeliste karboksüülhapetega täheldati suuremat tendentsi reageerida pigem S<sub>N</sub>1 reaktsioonimehhanismi kaudu, kus tekib ratseemiline segu.

### 5.3.3 Solventide varieerimine S<sub>N</sub>2 reaktsioonis

Prooviti erinevaid polaarseid ja aprotoonseid solvente. Vajadus erinevaid solvente katsetada tulenes asjaolust, et nukleofiilina kasutatav karboksüülhape lahustus halvasti kirjanduses refereeritud DCM-s ning veidi parem lahustuvus oleks võinud tõenäoliselt tõsta reaktsiooni kiirust. Valikus olid kloroform, 1,4-dioksaan, toluen ja dimetüülsulfoksiid. Dioksaan langes valikust välja põhjusel, et võib reageerida reaktsioonis kasutatava *p*-bensokinooniga. Toluene on halb valik, kuna on suhteliselt mittepolaarne, kuigi veidi parema polariseeritavusega kui tsükloalkaanid. Kasutades dimetüülsulfoksiidi oleks võinud reaktsioon toimuda rahuldava kiirusega. DMSO eeliseks solvendina on tema kõrge keemistemperatuur, tänu millele oleks saanud reaktsiooni läbi viia kõrgemal temperatuuril võrreldes teiste solventidega. Seda ei saanud teha, sest reaktsiooni kiiruse tõstmine temperatuuri toimel oleks tõstnud ka oletatavate kõrvalreaktsioonide kiiruskonstante, nagu näiteks S<sub>N</sub>1 reaktsioon, mis on tertsiaarse süsiniku puhul tugevalt konkureeriv reaktsioon, et mitte öelda eelistatud reaktsioon. Arvestatav kõrvalreaktsioon on ka (*R*)-(-)-linalooldifenüülfosfiniti lagunemine kõrgemal temperatuuril. Lõplikud katsed viidi läbi kasutades DCM-i.

## 5.4 Estrite hüdrolüüs

Esialgu prooviti linalooli estreid hüdrolüüsida metanoolis, kuid metanoolis ei kulgenud reaktsioonid küllaldase kiirusega, sest metanooli keemistemperatuur on liiga madal, et neid reaktsioone viia läbi mõistliku kiirusega. Seetõttu kasutati solvendina etanooli, milles sai kuumutada reaktsioonisegu 90 °C-ni, mis oli piisav selleks, et reaktsioon toimuks mõistliku aja vältel. 90 °C juures varieerus hüdrolüüsi aeg 2-4 h (sõltub estri elektrofiilsusest), mis on üsna optimaalne aeg hüdrolüüsiks.

## 5.5 Linalooli gaasikromatograafiline analüüs kiraalsel kolonnil

Linalooli enantiomeeride suhte määramine sünteesiproduktides teostati gaasikromatograafiliselt, kasutades kiraalset kolonni. Esmalt leiti temperatuuriprogramm, mida kasutades olid ratseemilise segu enantiomeerid täielikult lahutunud. Seejärel määrati (3*R*)-(-)-linalooli kasutades, et sellele enantiomeerile vastas esimese enantiomeeri retentsiooniaeg.

Kuigi mõlema enantiomeeri retentsiooniajad varieerusid erinevates analüüsides, polnud see takistuseks enantiomeeride suhte kindlaksmääramisel, sest varieerumine oli suhteliselt väike ning läheduses polnud teisi piike, mis oleksid võinud kattuda linalooli enantiomeeride retentsiooniaegadega.

### 5.5.1 Inversiooni ulatused kasutades erinevaid karboksüülhappeid S<sub>N</sub>2 reaktsioonil

Tulemustest on näha, et mida happelisem on karboksüülhape, seda suurem on tendents S<sub>N</sub>1-tüüpi reaktsioonile. 4-metoksübensoehape andis parimaid tulemusi stereoinversioonil, mis oli ka ootuspärane, sest on vähem happeline kui 4-nitrobensoehape. Oluline osa oli veel *p*-bensokinoonidel, mis võisid asendatud tsüklitega tõrjuda tagasi S<sub>N</sub>2 reaktsioonimehhanismi.

## 6 KOKKUVÕTE

Linalool on ühe kiraalse tsentriga terpenoid, mis on looduses oluline semiokemikaal taim-putukas suhetes. Kuna linalooli leidub väga paljude taimede õites, võib ta olla taimele oluline, et meelitada õitele tolmeldajaid: putukad nagu näiteks mesilased ja kimalased, nahkhiired, mardikad jt. Paraku pole teada, millistes enantiomeersetes suhetes tema toime on maksimaalne.

Käesoleva töö eesmärgiks oli leida erinevaid võimalusi sünteesimaks (3S)-linalooli. Põhimeetodina kasutati antud töös bimolekulaarset nukleofiilset asendusreaktsiooni. Nukleofiilseks asendusreaktsiooniks derivatiseeriti linalooli difenüülfosfinüülkloriidiga. Lisaks sellele viidi läbi nukleofiilne asendureaktsioon, kasutades nukleofiilidena aromaatsaid karboksüülhappeid ja erinevaid 1,4-bensokinoone „hea lahkuva rühma“ vabastamiseks linalooli derivaadist.

Käesolevas töös leiti, et bimolekulaarne nukleofiilne asendusreaktsioon on edukas meetod linalooli inversioonitsentri pööramisel. Keskmine inversiooni ulatus oli 88 %, kusjuures parimaks tulemuseks oli 91,2 %. Alternatiivsete variantidena võiksid sobida erinevad kristalliseerumismeetodid, näiteks TADDOL-i komplekside abil.

# THE STEREOINVERSION OF (3R)-(-)-LINALOOL TO (3S)-(+)-LINALOOL

Siim Laanesoo

## 7 SUMMARY

Linalool is a terpenoid with a single chiral center that is an important pheromone in nature. The pheromonic properties of linalool help bees to recognize viable pollinating plants. Unfortunately, it is not known which enantiomeric ratios produce the maximum effect.

The goal of this research thesis was to find different possibilities for synthesizing (3S)-linalool. The main method used in this thesis was biomolecular nucleophilic substitution reaction. For the nucleophilic substitution reaction to take place, linalool was derived with chlorodiphenylphosphine. Afterwards, a nucleophilic substitution reaction was carried out with aromatic carboxylic acids and both substituted and non-substituted 1,4-benzoquinones acting as nucleophiles in order to release so-called good leaving groups from the linalool derivate.

To sum up, this work revealed that the biomolecular nucleophilic substitution reaction is an effective method for inverting the stereogenic center of linalool. The average extent of the inversion was 88 %, while the best result was 91.1 %.

## **8 TÄNUSÕNAD**

Soovin tänada oma juhendaid, Ilme Liblikat ja Uno Mäeorgu, sisuka õpetamise, igakülgse toe ja abi eest antud töö koostamisel.

Lisaks, avaldan tänu Lauri Toom'le ja teistele laborikaaslastele abi ja õpetussõnade eest.



## 9 KASUTATUD KIRJANDUSE LOETELU

<sup>1</sup> E. Muks. *Terpenoidide süntees*, [http://www.chem.ttu.ee/files/yk/KI\\_OSS\\_4.pdf](http://www.chem.ttu.ee/files/yk/KI_OSS_4.pdf) viimati alla laetud 28.05.2015

<sup>2</sup> Kamatou, G. P. P.; Viljoen, A. M. Linalool- A review of a biologically active compound of commercial Importance. *Nat. Prod. Comm.* **2008**, *29*, 1183-1192.

<sup>3</sup> Smith, M. B.; March, J. March's advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure, 5th ed.; Wiley: New York, USA, 2001, p 157.

<sup>4</sup> Carey, F. A.; Sundberg, R. J. Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanisms, 4th ed.; Springer: New York, USA, 2006, p. 75.

<sup>5</sup> Mukaiyama, T.; Shintou, T.; Fukumoto. A convenient method for the preparation of inverted tert-alkyl carboxylates from chiral tert-alcohols by a new type of oxidation-reduction condensation using 2,6-dimethyl-1,4-benzoquinone. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, *125*, 10538-10539.

<sup>6</sup> McGarrity, J. F.; Ogle, C. A. High Field <sup>1</sup>H NMR of the Aggregation and Complexation of *n*-Butyllithium in Tetrahydrofuran. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, *107*, 1805-1810.

<sup>7</sup> Bruckner, R. Advanced Organic Chemistry: Reaction Mechanisms.; Academic Press: London, Great Britain, 2002, p. 49.

<sup>8</sup> Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. Organic Chemistry.; Oxford University Press: Great Britain, 2001, p. 274.

<sup>9</sup> Bartell, L. S.; Su, L. S. Yow, H. Lengths of Phosphorus-Oxygen and Sulfur-Oxygen Bonds. An Extended Hückel Molecular Orbital Examination of Cruickshank's d<sub>x</sub>-p<sub>x</sub> Picture. *Inorg. Chem.* **1970**, *9*, 1903-1912.

<sup>10</sup> Katritzky, A. R.; Fedoseyenko, D.; Mohapatra, P. P.; Steel, P. J. Reactions of *p*-Benzoquinones with S-Nucleophiles. *Synthesis*. **2012**, *44*, 3400.

- <sup>11</sup> Borg-Karlson, A.-K.; Tengö, J.; Valterova, I.; Unelius, C. R.; Taghizadeh, T.; Tolash, T.; Francke, W. (S)-(+)-linalool, a mate attractant pheromone component in the bee *Colletes cunicularius*. *J. Chem. Ecol.* **2003**, *29*, 1-14.
- <sup>12</sup> Räder, A. F. B.; Tiefenbacher, K. Tertiary Alcohols as Substrates for S<sub>N</sub>2-Like Stereoinversion. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1206-1207.
- <sup>13</sup> But, T. Y. S.; Toy, P.-H. The Mitsunobu Reaction: Origin, Mechanism, Improvements, and Applications. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1340-15.
- <sup>14</sup> Marrs, P. S. *Catalysis: The pH-Rate Dependence of the Hydrolysis of Aspirin*, <http://web.uvic.ca/~pmarrs/chem463/463e35aspirinhydrolysis.pdf> viimati alla laetud 28.05.2015
- <sup>15</sup> Gassmann, P. G.; Schenk, W. N. A General Procedure for the Base-Promoted Hydrolysis of Hindered Esters at Ambient Temperatures. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 918-920.
- <sup>16</sup> Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. TADDOLs, Their Derivatives, and TADDOL Analogues: Versatile Chiral Auxiliaries. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 92-138.
- <sup>17</sup> Legrand, S.; Luukinen, H.; Isaksson, R.; Kilpeläinen, I.; Lindström, M.; Nicholls, I. A.; Unelius, C. R. Synthesis, NMR conformational studies and host-guest behaviour of new (+)-tartaric acid derivatives. *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, *16*, 635-640.
- <sup>18</sup> Shintou, T.; Fukumoto, K.; Mukaiyama, T. Efficient Method for the Preparation of Inverted Alkyl Carboxylates and Phenyl Carboxylates via Oxidation-Reduction Condensation Using 2,6-Dimethyl-1,4-benzoquinone or Simple 1,4-Benzoquinone. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 1569-1579.

## 10 LISAD

**Lisa 1.** Linalooli GC-FID (1)

**Lisa 2.** Linalooli GC-FID (2)

**Lisa 3.** Linalooli GC-FID (3)

**Lisa 4.** Linalooli GC-FID (4)

**Lisa 5.** Linalooli GC-FID (5)

**Lisa 6.** Linalooli GC-FID (6)

**Lisa 7.** Linalooli GC-FID (7)

**Lisa 8.** Linalooli GC-FID (8)

**Lisa 9.** Linalooli GC-FID (9)

**Lisa 10.** LDFF  $^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ : 5,6-6,2 ppm) spekter võrdluses linalooli spektriga

**Lisa 11.** 3,7-dimetüül-1,6-dieen-3-üül-4-nitrobensoaadi  $^1\text{H}$  NMR spekter, geraniool 97%, linalool 97%, ( $\delta$ : 3,8-6,2 ppm)

**Lisa 12.** 3,7-dimetüül-1,6-dieen-3-üül-4-metoksübensoaadi  $^1\text{H}$  NMR spekter, geraniool 97%, linalool, ( $\delta$ : 3,8-6,2 ppm)

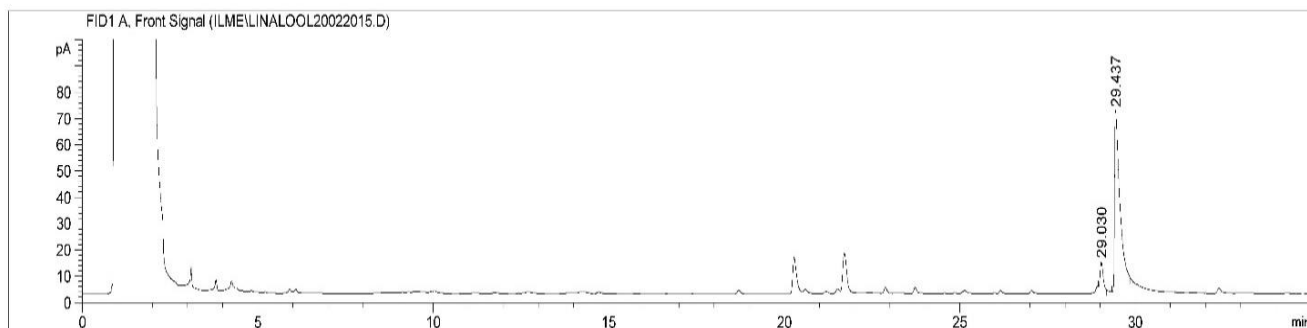
**Lisa 13.** GC-FID (3R)-(-)-linalool

## Lisa 1. Linalooli GC-FID (1)

Data File C:\CHEM32\1\DATA\ILME\LINALOOL20022015.D

Sample Name: Linalool, 20.02.2015

```
=====
Acq. Operator   : Ilme
Acq. Instrument : Instrument 1          Location :   -
Injection Date  : 15.05.2015 10:49:39
                                           Inj Volume : Manually
Acq. Method     : C:\CHEM32_001\1\METHODS\ILME.M\LINALOOL001_14MAY2015.M
Last changed    : 15.05.2015 10:46:52 by Ilme
                  (modified after loading)
Analysis Method : C:\CHEM32_001\1\METHODS\ILME.M
Last changed    : 26.05.2015 14:31:56 by Ilme
                  (modified after loading)
Sample Info     : Linalool inversion product 20.02.2015
```



Signal 1: FID1 A, Front Signal

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	29.030	BB	0.0943	68.62668	10.90003	8.92666
2	29.437	BB	0.1428	700.15698	67.82788	91.07334
Totals :				768.78366	78.72791	

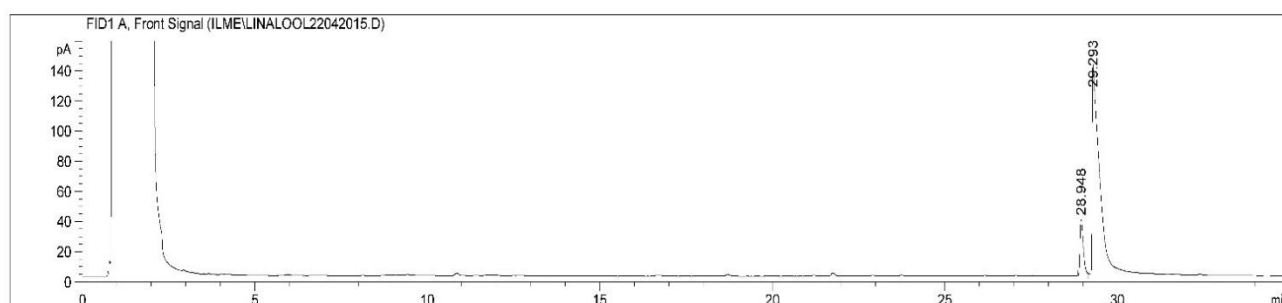
Instrument 1 26.05.2015 14:32:49

## Lisa 2. Linalooli GC-FID (2)

Data File C:\CHEM32\1\DATA\ILME\LINALOOL22042015.D

Sample Name: Linalool, 22.04.2015

```
=====
Acq. Operator   : Ilme
Acq. Instrument : Instrument 1          Location : -
Injection Date  : 18.05.2015 14:48:30
                                           Inj Volume : Manually
Acq. Method     : C:\CHEM32_001\1\METHODS\ILME.M\LINALOOL001_14MAY2015.M
Last changed    : 18.05.2015 14:14:23 by Ilme
Analysis Method : C:\CHEM32_001\1\METHODS\ILME.M
Last changed    : 26.05.2015 14:30:33 by Ilme
                  (modified after loading)
Sample Info     : Linalool inversion product 22.04.2015
```



Signal 1: FID1 A, Front Signal

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	28.948	BB	0.1007	238.50317	37.05307	11.33856
2	29.293	BB	0.1809	1864.96631	137.29222	88.66144

Totals : 2103.46948 174.34529

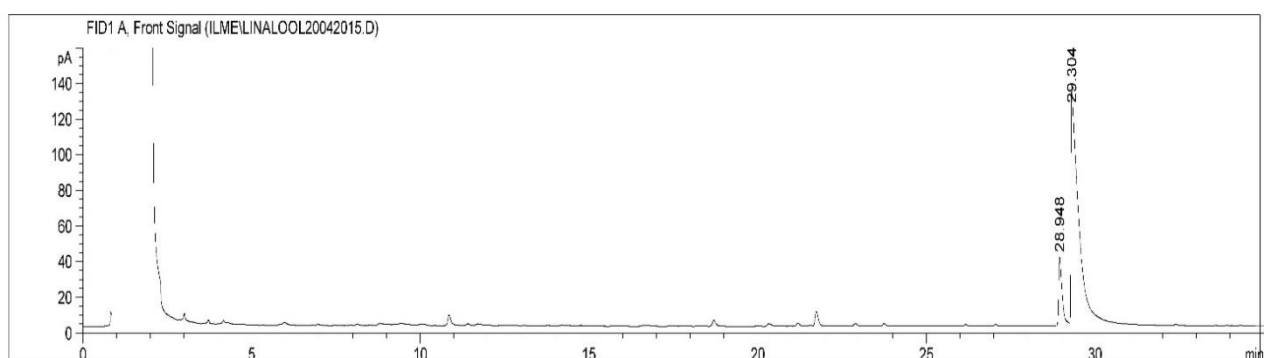
Instrument 1 26.05.2015 14:31:13

### Lisa 3. Linalooli GC-FID (3)

Data File C:\CHEM32\1\DATA\ILME\LINALOOL20042015.D

Sample Name: Linalool, 20.04.2015

```
=====
Acq. Operator   : Ilme
Acq. Instrument : Instrument 1          Location :   -
Injection Date  : 18.05.2015 15:47:22
                                           Inj Volume : Manually
Acq. Method     : C:\CHEM32_C01\1\METHODS\ILME.M\LINALOOLC01_14MAY2015.M
Last changed    : 18.05.2015 15:37:05 by Ilme
Analysis Method : C:\CHEM32_C01\1\METHODS\ILME.M
Last changed    : 26.05.2015 14:30:33 by Ilme
                  (modified after loading)
Sample Info     : Linalool inversion product 20.04.2015
```



Signal 1: FID1 A, Front Signal

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	28.948	BB	0.0999	258.63873	38.15070	12.32509
2	29.304	BB	0.1779	1839.83459	131.29163	87.67491

Totals :                    2098.47333 169.44233

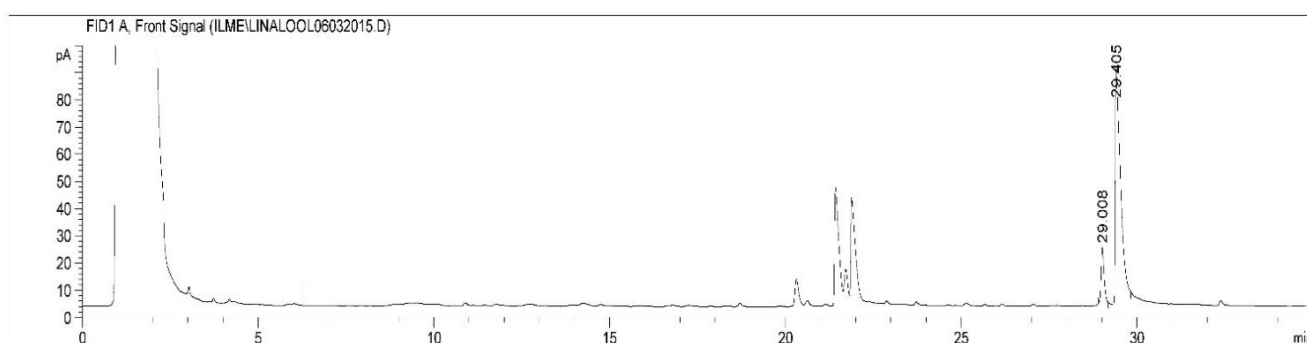
Instrument 1 26.05.2015 14:30:38

## Lisa 4. Linalooli GC-FID (4)

Data File C:\CHEM32\1\DATA\ILME\LINALOOL06032015.D

Sample Name: Linalool, 06.03.2015

```
=====
Acq. Operator   : Ilme
Acq. Instrument : Instrument 1          Location :   -
Injection Date  : 18.05.2015 12:27:56
                                           Inj Volume : Manually
Acq. Method     : C:\CHEM32_001\1\METHODS\ILME.M\LINALOOL001_14MAY2015.M
Last changed    : 15.05.2015 11:43:09 by Ilme
Analysis Method : C:\CHEM32_001\1\METHODS\ILME.M
Last changed    : 26.05.2015 14:31:56 by Ilme
                  (modified after loading)
Sample Info     : Linalool inversion product 0603.2015
```



Signal 1: FID1 A, Front Signal

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	29.008	BB	0.0947	129.73798	20.93729	12.60996
2	29.405	BB	0.1456	899.11554	86.25548	87.39004

Totals : 1028.85352 107.19277

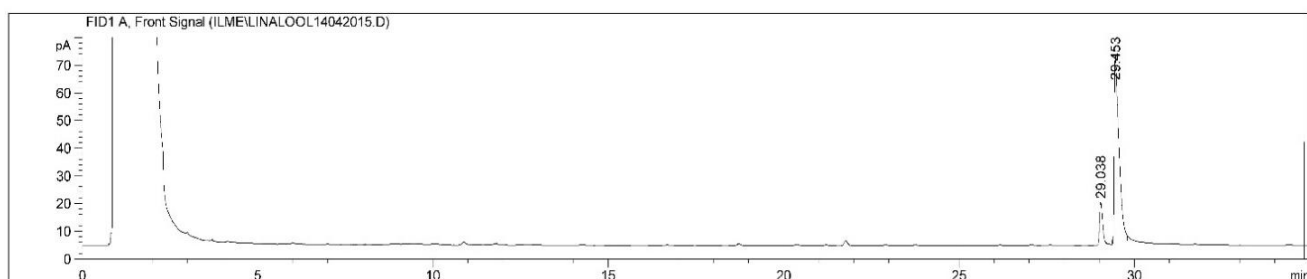
Instrument 1 26.05.2015 14:32:31

## Lisa 5. Linalooli GC-FID (5)

Data File C:\CHEM32\1\DATA\ILME\LINALOOL14042015.D

Sample Name: Linalool,14.04.2015

```
=====
Acq. Operator   : Ilme
Acq. Instrument : Instrument 1          Location : -
Injection Date  : 19.05.2015 9:50:33    Inj Volume : Manually
Acq. Method     : C:\CHEM32_001\1\METHODS\ILME.M\LINALOOL001_14MAY2015.M
Last changed    : 19.05.2015 9:04:08 by Ilme
                  (modified after loading)
Analysis Method : C:\CHEM32_001\1\METHODS\ILME.M
Last changed    : 26.05.2015 14:29:04 by Ilme
                  (modified after loading)
Sample Info     : Linalool inversion product 14.04.2015
```



Signal 1: FID1 A, Front Signal

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	29.038	BB	0.0918	91.20861	15.33664	12.88878
2	29.453	BB	0.1252	616.45056	67.86211	87.11122
Totals :				707.65917	83.19874	

Instrument 1 26.05.2015 14:29:42

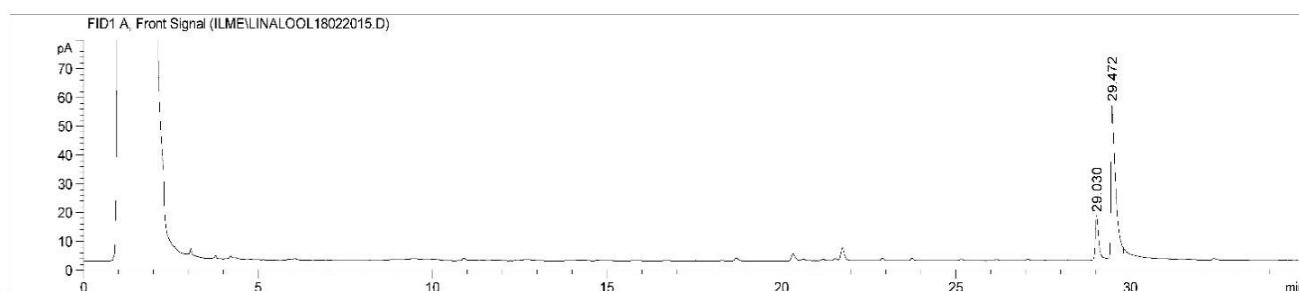


## Lisa 6. Linalooli GC-FID (6)

Data File C:\CHEM32\1\DATA\ILME\LINALOOL18022015.D

Sample Name: Linalool, 18.02.2015

```
=====
Acq. Operator   : Ilme
Acq. Instrument : Instrument 1          Location : -
Injection Date  : 15.05.2015 9:51:41   Inj Volume : Manually
Acq. Method     : C:\CHEM32_C01\1\METHODS\ILME.M\LINALOOL001_14MAY2015.M
Last changed    : 15.05.2015 9:49:02 by Ilme
                  (modified after Loading)
Analysis Method : C:\CHEM32_C01\1\METHODS\ILME.M
Last changed    : 26.05.2015 14:33:15 by Ilme
                  (modified after Loading)
Sample Info     : Linalool inversion product 18.02.2015
```



Signal 1: FID1 A, Front Signal

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	29.030	BB	0.0956	94.08272	14.99959	16.86251
2	29.472	BB	0.1281	463.85739	52.78308	83.13749

Totals : 557.94011 67.78267

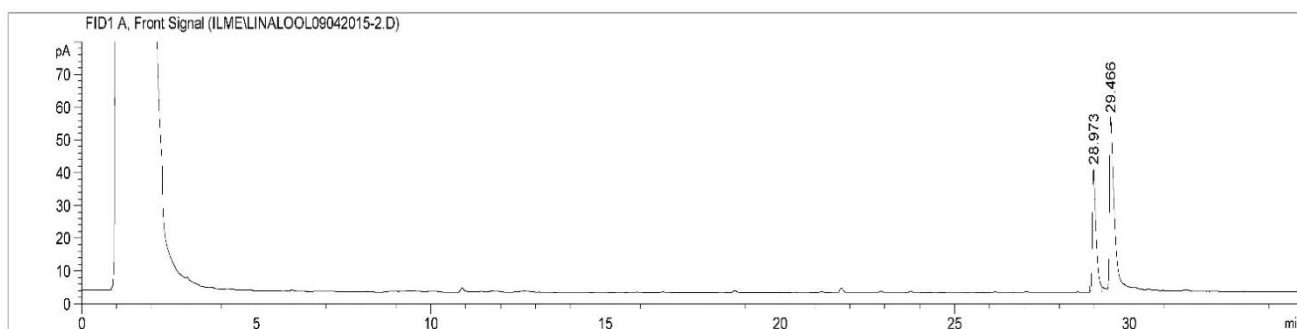
Instrument 1 26.05.2015 14:33:21

## Lisa 7. Linalooli GC-FID (7)

Data File C:\CHEM32\1\DATA\ILME\LINALOOL09042015-2.D

Sample Name: Linalool, 09.02.2015

```
=====
Acq. Operator   : Ilme
Acq. Instrument : Instrument 1          Location : -
Injection Date  : 15.05.2015 8:49:36
                                           Inj Volume : Manually
Acq. Method     : C:\CHEM32_001\1\METHODS\ILME.M\LINALOOL001_14MAY2015.M
Last changed    : 14.05.2015 14:43:00 by Ilme
Analysis Method : C:\CHEM32_001\1\METHODS\ILME.M
Last changed    : 26.05.2015 14:33:15 by Ilme
                  (modified after loading)
Sample Info     : Linalool inversion product 09.04.2015
```



Signal 1: FID1 A, Front Signal

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	28.973	BB	0.1053	264.38953	37.21127	37.44942
2	29.466	BB	0.1244	441.60153	52.16135	62.55058
Totals :				705.99106	89.37262	

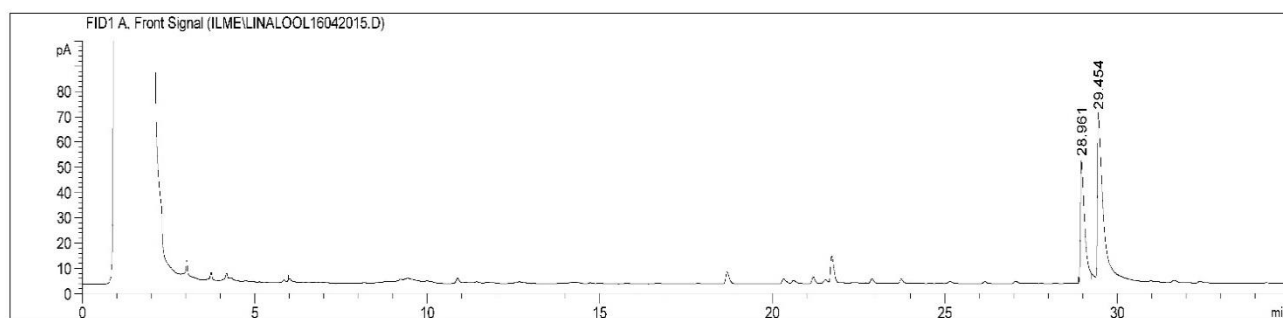
Instrument 1 26.05.2015 14:34:03

## Lisa 8. Linalooli GC-FID (8)

Data File C:\CHEM32\1\DATA\ILME\LINALOOL16042015.D

Sample Name: Linalool, 16.04.2015

```
=====
Acq. Operator   : Ilme
Acq. Instrument : Instrument 1          Location : -
Injection Date  : 18.05.2015 13:25:50
                                           Inj Volume : Manually
Acq. Method     : C:\CHEM32_001\1\METHODS\ILME.M\LINALOOL001_14MAY2015.M
Last changed    : 18.05.2015 13:16:33 by Ilme
Analysis Method : C:\CHEM32_001\1\METHODS\ILME.M
Last changed    : 26.05.2015 14:31:56 by Ilme
                  (modified after loading)
Sample Info     : Linalool inversion product 1604.2015
```



Signal 1: FID1 A, Front Signal

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	28.961	BB	0.1161	383.52847	47.73166	38.19372
2	29.454	BB	0.1386	620.63794	64.06648	61.80628

Totals : 1004.16641 111.79814

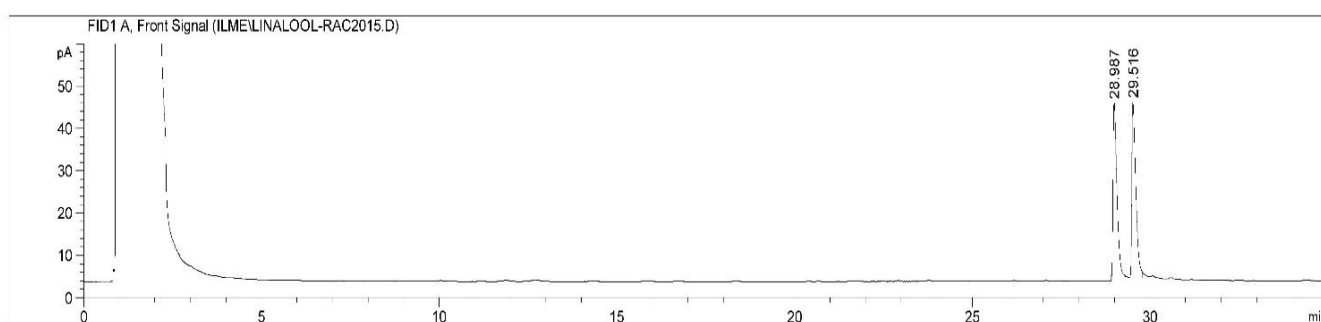
Instrument 1 26.05.2015 14:32:02

## Lisa 9. Linalooli GC-FID (9)

Data File C:\CHEM32\1\DATA\ILME\LINALOOL-RAC2015.D

Sample Name: Linalool, rac.2015

```
=====
Acq. Operator   : Ilme
Acq. Instrument : Instrument 1          Location :   -
Injection Date  : 19.05.2015 12:40:51      Inj Volume : Manually
Acq. Method     : C:\CHEM32_001\1\METHODS\ILME.M\LINALOOLC01_14MAY2015.M
Last changed    : 19.05.2015 10:39:15 by Ilme
                  (modified after loading)
Analysis Method : C:\CHEM32_001\1\METHODS\ILME.M
Last changed    : 26.05.2015 14:11:27 by Ilme
                  (modified after loading)
Sample Info     : Linalool racemate 14.04.2015
```



Signal 1: FID1 A, Front Signal

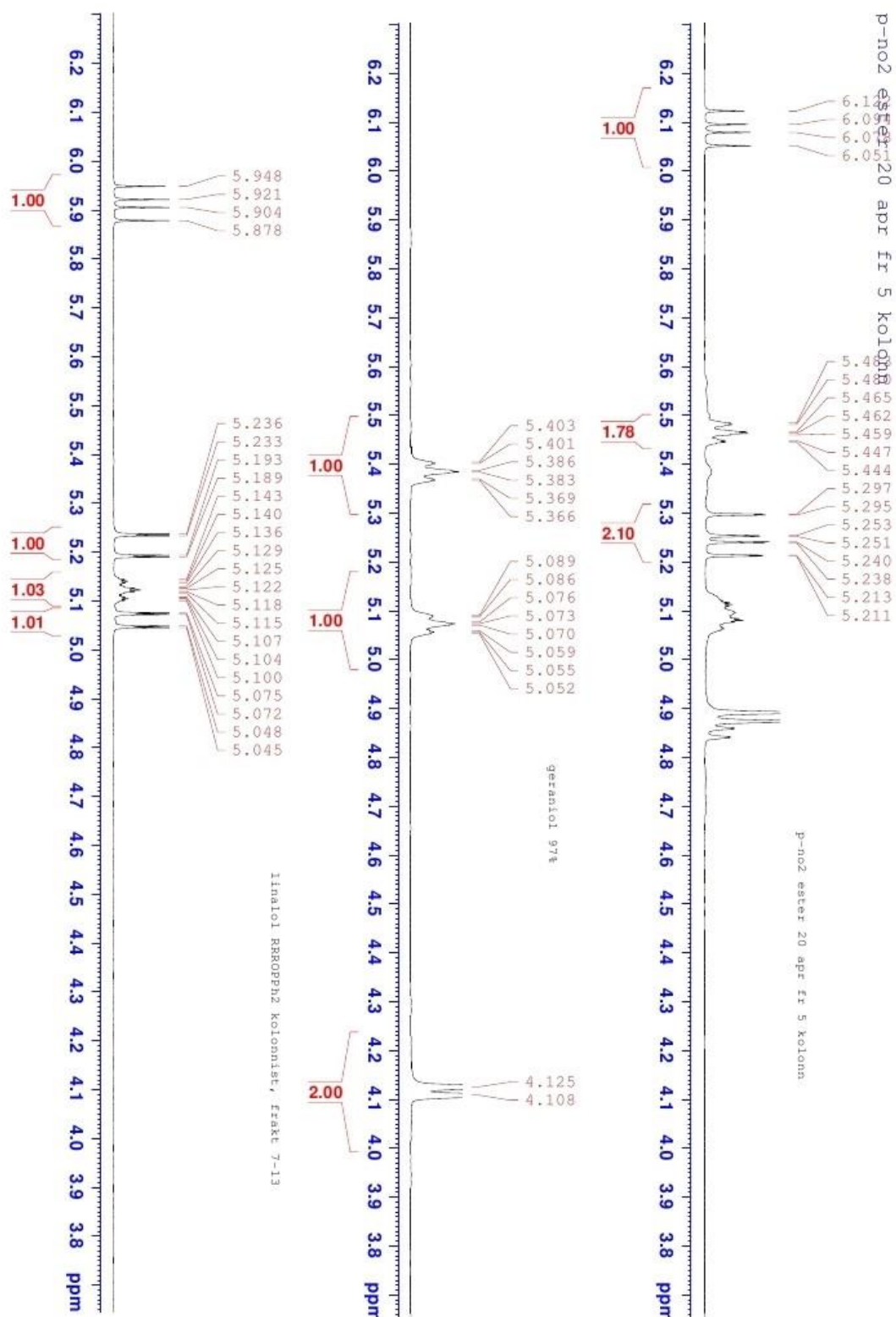
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	28.987	BB	0.1089	309.18954	41.68849	49.77828
2	29.516	BB	0.1125	311.94385	41.11582	50.22172
Totals :				621.13339	82.80431	

Instrument 1 26.05.2015 14:11:44

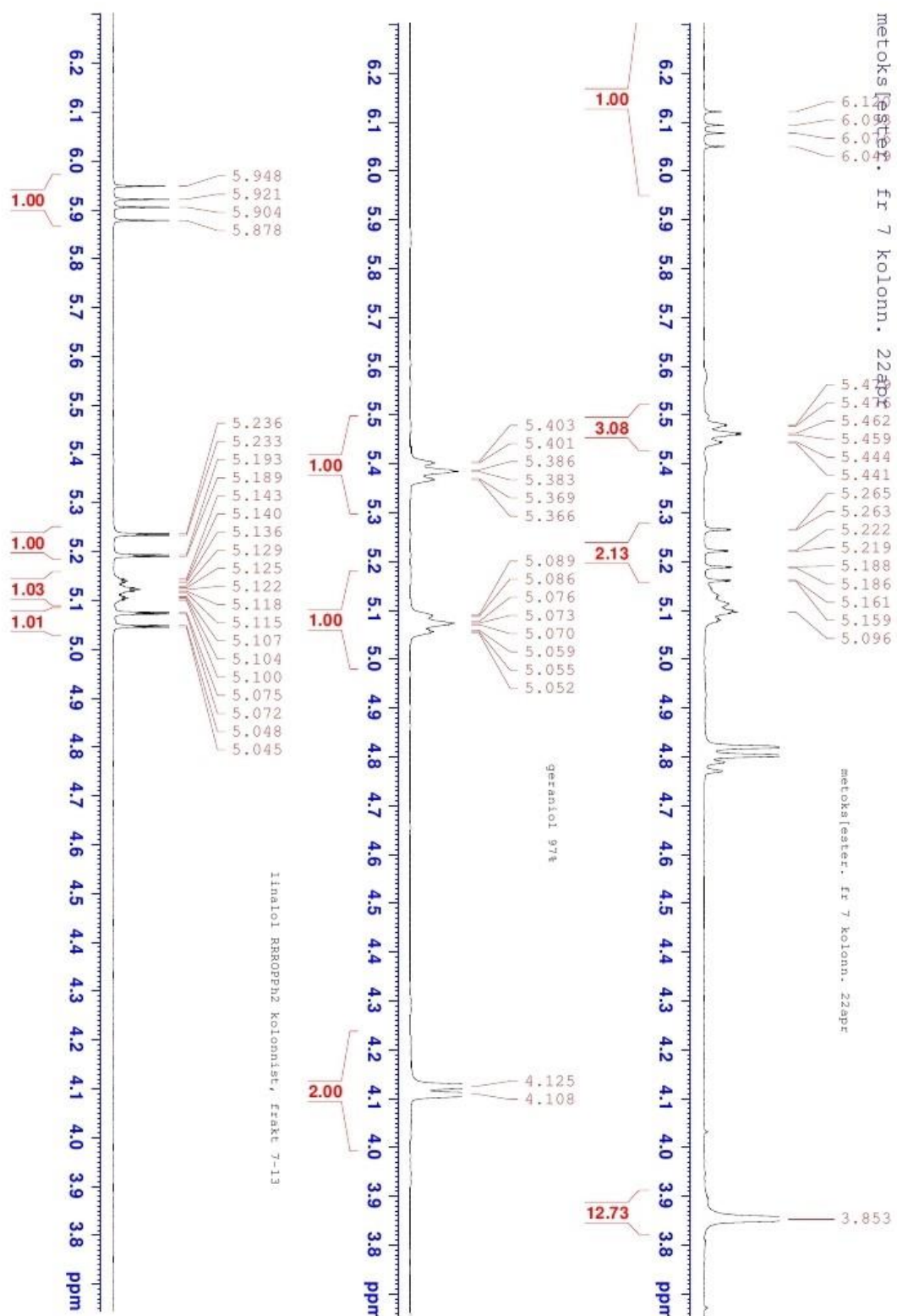
RRROPPh2 jaanuarist



**Lisa 11.** 3,7-dimetüül-1,6-dieen-3-üül-4-nitrobensoadi  $^1\text{H}$  NMR spekter, geraniool 97%, linalool 97%, ( $\delta$ : 3,8-6,2 ppm)



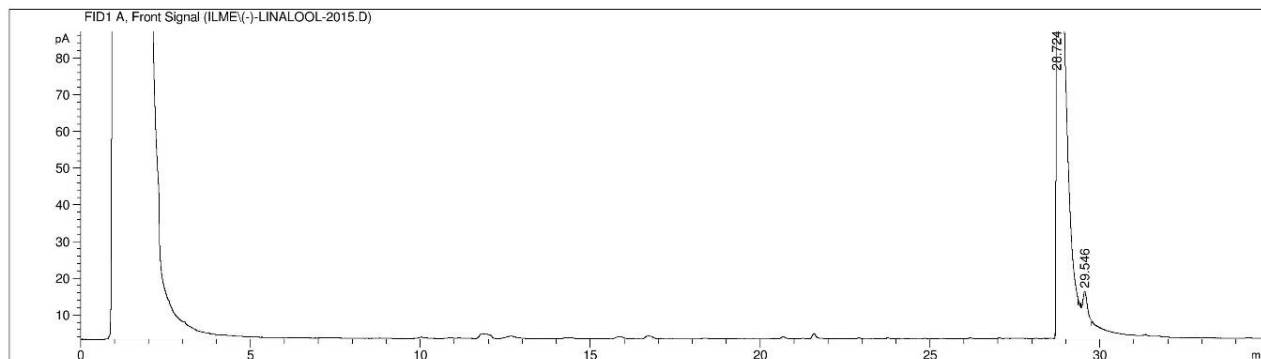
**Lisa 12.** 3,7-dimetüül-1,6-dieen-3-üül-4-metoksübensoaadi  $^1\text{H}$  NMR spekter, geraniool 97%, linalool, ( $\delta$ : 3,8-6,2 ppm)



### Lisa 13. GC-FID (3R)-(-)-linalool

Data File C:\CHEM32\1\DATA\ILME\(-)-LINALOOL-2015.D  
Sample Name: (-)-Linalool,.2015

```
=====
Acq. Operator   : Ilme
Acq. Instrument : Instrument 1          Location :   -
Injection Date  : 27.05.2015 11:16:22
                                           Inj Volume : Manually
Acq. Method     : C:\CHEM32_001\1\METHODS\ILME.M\LINALOOL001_14MAY2015.M
Last changed    : 15.05.2015 11:43:09 by Ilme
Analysis Method : C:\CHEM32_001\1\METHODS\ILME.M\LINALOOL001_14MAY2015.M
Last changed    : 28.05.2015 15:55:29 by Ilme
                  (modified after loading)
Sample Info     : (-)-Linalool 25.05.2015
```



Signal 1: FID1 A, Front Signal

Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	28.724	1	BB	2617.04077	172.01006	98.38224
2	29.546	1	BB	43.03357	5.55803	1.61776

Totals : 2660.07434 177.56808

Instrument 1 28.05.2015 15:56:17



## **Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks**

Mina, SIIM LAANESOO,

*(autori nimi)*

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose

LINALOOLI (3R)-(-)-ENANTIOMEERI INVERSIOON (3S)-(+)-ENANTIOMEERIKS,

*(lõputöö pealkiri)*

mille juhendaja on Dr Ilme Liblikas, Dotsent Uno Mäeorg,

*(juhendaja nimi)*

- 1.1.reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;
- 1.2.üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu alates **28.05.2017** kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.
2. olen teadlik, et nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus, **28.05.2015**